

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DEBORAH NEGRÃO GONÇALO DIAS

AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA QUANTITATIVA EM PACIENTES COM
ARTRITE REUMATOIDE, PELO SCORE DE SHARP VAN DER HEIJDE,
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO PARANÁ

CURITIBA

2019

DEBORAH NEGRÃO GONÇALO DIAS

AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA QUANTITATIVA EM PACIENTES COM
ARTRITE REUMATOIDE, PELO ESCORE DE SHARP VAN DER HEIJDE,
ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO PARANÁ

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Candido Kowalski

CURITIBA

2019

- D541 Dias, Deborah Negrão Gonçalves
Avaliação radiográfica quantitativa em pacientes com artrite reumatoide, pelo Escore de Sharp van der Heijde, acompanhados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná [recurso eletrônico] / Deborah Negrão Gonçalves Dias. - Curitiba, 2019.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, 2019.
- Orientador: Prof. Dr. Sérgio Candido Kowalski
1. Artrite Reumatoide. 2. Radiologia. 3. Estudos de Avaliação. I. Kowalski, Sérgio Candido. II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WE 346



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO


Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **DEBORAH NEGRÃO GONÇALO DIAS** intitulada: **AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA QUANTITATIVA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE, PELO ESCORE DE SHARP VAN DER HEIJDE, ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**, sob orientação do Prof. Dr. SERGIO CANDIDO KOWALSKI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 02 de Dezembro de 2019.


SERGIO CANDIDO KOWALSKI
Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


EDUARDO DOS SANTOS PAIVA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


IEDA MARIA MAGALHÃES LAURINDO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO)

A toda minha família que, com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida. Às minhas amigas, que proporcionaram momentos de descontração e compartilharam tanto as angústias como as conquistas. E ao meu marido Fernando, meu porto seguro na jornada da vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Serviço de Reumatologia do HC-UFPR e aos pacientes por permitirem que esta pesquisa fosse realizada.

Agradeço ao Prof. Sérgio C. Kowalski pela orientação, seguindo junto nesse desafio.

E um agradecimento especial ao Prof. Sebastião C. Radominski, pois, sem o seu incentivo e apoio, não teria adquirido o conhecimento necessário para a realização deste trabalho.

The rheumatism is a common name for many aches and pains, which have yet no peculiar appellation, though owing to very different causes.

–William Heberden (1710-1801)

Commentaries on the History and Cure of Diseases

RESUMO

Introdução: a artrite reumatoide (AR) é uma doença articular inflamatória crônica que pode levar a destruição articular e incapacidade funcional. É possível medir o dano articular através de métodos de imagem, principalmente por meio de radiografias. O método mais utilizado atualmente é o Escore de Sharp van der Heijde (SHS). Não há dados brasileiros publicados sobre dano radiográfico em pacientes com artrite reumatoide com utilização do SHS. **Objetivos:** descrever o perfil clínico e radiográfico de pacientes com AR acompanhados em um serviço terciário, utilizando o SHS. Avaliar a relação do dano radiográfico com tempo de doença, titulação do fator reumatoide (FR), tabagismo e capacidade funcional. **Métodos:** pacientes com AR acompanhados no ambulatório de AR do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná foram consecutivamente selecionados. Pacientes acima de 18 anos, com radiografias de mãos e pés disponíveis de até um ano anterior à data da entrevista, foram incluídos. Pacientes que não preenchessem critérios de classificação para AR de 1987 e/ou 2010 e gestantes foram excluídos do estudo. Dados demográficos, socioeconômicos e características clínicas foram coletados através de questionários e de revisão de prontuário. A avaliação radiográfica foi feita com aplicação do SHS em radiografias digitais de mãos e pés realizadas no último ano. Foram realizadas duas leituras em momentos diferentes e a média do escore foi utilizada. Capacidade funcional foi avaliada através do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). **Resultados:** Dados de 128 pacientes foram analisados. Oitenta e sete por cento dos pacientes eram mulheres, com idade média de 57 (10,3) anos. O tempo médio de doença foi de 11 (7,8) anos e o tempo médio entre o início dos sintomas ao diagnóstico foi de 3 (3,5) anos. A média do SHS foi de 21 (28,8), indicando dano radiográfico moderado. Somente seis pacientes (4,7%) não apresentavam nenhum dano (SHS = 0). Mais de 82% dos pacientes apresentavam FR positivo, sendo 60,2% com altos títulos. Cerca de 49% dos pacientes estavam em moderada atividade de doença calculada pelo DAS28 (*Disease Activity Score 28 Joints*). Tabagistas e ex-tabagistas constituíam 40% dos pacientes e a carga tabágica média foi de 25 (32,1) anos-maço. O valor do HAQ foi de 1 (0,85) em média, mostrando incapacidade moderada. Houve uma associação fraca entre dano radiográfico e tempo de doença. Não houve associação entre dano radiográfico e título do FR, tabagismo ou capacidade funcional neste estudo. **Conclusão:** Os pacientes apresentaram dano radiográfico moderado medido quantitativamente pelo escore de Sharp van der Heijde. Erosões foram mais frequentes nos pés, mas redução de espaço articular teve maior peso no escore final. Houve correlação moderada entre dano radiográfico e tempo de doença. Não encontramos associação entre dano radiográfico e outros fatores de mau prognóstico já estabelecidos.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide. Dano radiográfico. Escore de Sharp van der Heijde.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis RA is a chronic inflammatory joint disease that can cause articular damage and functional disability. It is possible to measure the joint damage through imaging methods, specially through radiographs. The most widely used method today is the Sharp van der Heijde Score (SHS). There are no published Brazilian data on radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis using the SHS. **Objectives:** To describe the clinical and radiographic profile of patients with RA followed at a tertiary service using SHS. To evaluate the relationship between radiographic damage and disease duration, rheumatoid factor (RF) titer, smoking and functional capacity. **Methods:** RA patients followed at the RA clinic of the Hospital de Clínicas of the Universidade Federal do Paraná were consecutively selected. Patients over 18 years old with hand and feet radiography available up to one year prior to the interview date were included. Patients who did not meet the classification criteria for RA of 1987 and / or 2010 and pregnant women were excluded. Demographic, socioeconomic and clinical characteristics data were collected through questionnaires and medical record review. Radiographic evaluation was performed using SHS on digital hand and foot radiographs performed in the last year. Two readings were taken at different times and the mean score was used. Functional capacity was assessed using the Health Assessment Questionnaire (HAQ). **Results:** Data from 128 patients were analyzed. Eighty-seven percent of the patients were women, with a mean age of 57 (10.3) years old. The median time to illness was 11 (7.8) years and the time from onset of symptoms to diagnosis was 3 (3.5) years on average. The average SHS was 21 (28.8), indicating moderate radiographic damage. Only six patients (4.7%) had no damage (SHS = 0). More than 82% of the patients had positive RF and 60.2% had high titers. About 49% of patients were in moderate disease activity calculated by DAS28 (Disease Activity Score 28 Joints). Smokers and former smokers constituted 40% of the patients and the average smoking load was 25 (32.1) pack-years. The HAQ score was 1 (0.85) on average, showing moderate disability. There was a weak association between radiographic damage and disease duration. There was no association between radiographic damage and RF titer, smoking or functional capacity in this study. **Conclusion:** Patients had moderate radiographic damage measured quantitatively by the Sharp van der Heijde score. Erosions were more frequent in the feet, but reduced joint space had greater weight in the final score. There was a moderate correlation between radiographic damage and disease duration. We did not find any association between radiographic damage and other established bad prognostic factors.

Keywords: Rheumatoid Arthritis. Radiographic damage. Sharp van der Heijde score.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção de pacientes.....	26
Figura 2 - Escala Visual Analógica.....	28
Figura 3 - Escore de Sharp van der Heijde - avaliação de erosões	30
Figura 4 - Escore de Sharp van der Heijde - avaliação de redução de espaço articular	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Avaliação da associação entre SHS total e tempo de doença pelo coeficiente de correlação de Spearman	39
Gráfico 2 - Avaliação da associação entre SHS total e tempo de doença pelo coeficiente de correlação linear de Pearson	39

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de 1987 do Colégio Americano de Reumatologia para a Classificação de Artrite Reumatoide	24
Quadro 2 - Critérios de 2010 do ACR/EULAR para a Classificação de Artrite Reumatoide.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos de pacientes com AR acompanhados no HC (n=128)	33
Tabela 2 - Hábitos de vida	34
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes conforme critérios de classificação para AR	34
Tabela 4 - Características da doença	35
Tabela 5 - Frequência de comorbidades em pacientes com AR	35
Tabela 6 - Exames laboratoriais de pacientes com AR	36
Tabela 7 - Avaliação radiográfica de pacientes com AR avaliados pelo SHS	37
Tabela 8 - Tratamento medicamentoso da AR	38
Tabela 9- Avaliação da diferença entre dois grupos definidos pelo escore de Sharp e tempo de doença	40
Tabela 10 - Avaliação da diferença entre quatro grupos definidos pelo escore de Sharp e tempo de doença	40
Tabela 11 – Avaliação da associação entre média do SHS e título do fator reumatoide	40
Tabela 12 - Avaliação da diferença entre dois grupos definidos pelo escore de Sharp e título do fator reumatoide ¶	41
Tabela 13 - Avaliação da diferença entre quatro grupos definidos pelo escore de Sharp e título do fator reumatoide ¶	41
Tabela 14 - Avaliação da associação entre a média do SHS e tabagismo	42
Tabela 15 - Avaliação da diferença entre dois grupos definidos pelo escore de Sharp e tabagismo ¶	42
Tabela 16 - Avaliação da diferença entre quatro grupos definidos pelo escore de Sharp e tabagismo ¶	42
Tabela 17 – Avaliação da associação entre média do SHS e HAQ	42
Tabela 18 - Avaliação da diferença entre dois grupos definidos pelo escore de Sharp e HAQ ¶	43
Tabela 19 - Avaliação da diferença entre quatro grupos definidos pelo escore de Sharp e HAQ ¶	43

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AR	- Artrite reumatoide
FR	- Fator reumatoide
Anti-CCP	- Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico
ACR	- <i>American College of Rheumatology</i>
EULAR	- <i>European League Against Rheumatism</i>
ICAD	- Índice composto de atividade de doença
PCR	- Proteína C reativa
VHS	- Velocidade de hemossedimentação
DAS28	- <i>Disease Activity Score 28 joints</i>
EVA	- Escala visual analógica
HAQ	- <i>Health Assessment Questionnaire</i>
DMCD	- drogas modificadoras do curso da doença
T2T	- <i>Treat to target</i>
MTX	- Metotrexato
SHS	- Escore de Sharp van der Heijde
SENS	- <i>Simplified Erosion and Narrowing Score</i>
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
MHC	- <i>Major histocompatibility complex</i>
HLA	- <i>Human leukocyte antigen</i>
RC	- Radiografia Convencional
US	- Ultrassonografia
RNM	- Ressonância nuclear magnética
TGO	- Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	- Transaminase glutâmico-pirúvica
MCF	- Metacarpo-falangeana
IFP	- Interfalangeana proximal
IF	- Interfalangeana
PA	- Pósterio-anterior
AP	- Anteroposterior
CMC	- Carpo-metacarpiana
MTF	- Metatarso-falangeana

ICC	- Coeficiente de correlação intraclass (do inglês <i>Intraclass correlation coefficient</i>)
FM	- Fibromialgia
LFN	- Leflunomida
ADA	- Adalimumabe

LISTA DE SÍMBOLOS

\geq - maior ou igual a

\leq - menor ou igual a

\pm - mais ou menos

$<$ - menor do que

© - copyright

@ - arroba

® - marca registrada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 JUSTIFICATIVA	18
1.2 OBJETIVOS	19
1.2.1 Objetivo geral	19
1.2.2 Objetivos específicos.....	19
1.3 METODOLOGIA.....	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
3 MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA	32
4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	32
4.1 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SHS TOTAL E TEMPO DE DOENÇA ...	38
4.2 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SHS TOTAL E TÍTULO DO FATOR REUMATOIDE	40
4.3 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SHS TOTAL E TABAGISMO	41
4.4 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SHS TOTAL E HAQ	42
5 DISCUSSÃO	43
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICE 1 – QUESTIONÁRIO	57
APÊNDICE 2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS INTERVALOS DE SHS.....	64
ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	65
ANEXO 2 - TREINAMENTO EM ESCORE DE SHARP	67

1 INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença musculoesquelética inflamatória, crônica e sistêmica que, sem tratamento, evolui com inflamação sinovial crônica, dano articular e limitação funcional (JUHÁSZ et al., 2014; MODENA V, BIANCHI G, 2013). Acomete cerca de 0,5 a 1% da população geral e apresenta um caráter de autoimunidade que é expresso por auto-anticorpos para imunoglobulina G e auto-anticorpos para proteínas citrulinadas, representados pelo fator reumatoide (FR) e pelo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), respectivamente. Cerca de 70-80% dos pacientes possuem FR positivo, os chamados soropositivos. Uma minoria dos pacientes é soronegativa (BIRD et al., 2019; DEANE et al., 2017; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Atualmente são utilizados dois critérios para a classificação de pacientes com AR. Os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) de 1987 e os critérios ACR/EULAR (*European League Against Rheumatism*) de 2010, sendo estes últimos desenvolvidos para maior sensibilidade diagnóstica de casos iniciais (ALETAHA et al., 2010; ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, MCSHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS, HEALEY LA, KAPLAN SR, LIANG MH, LUTHRA HS, 1988).

A remissão deve ser o objetivo primordial no tratamento da AR para limitar a progressão da doença, que pode cursar com dano articular futuro e limitação funcional se não tratada. (BATHON et al., 2011; SMOLEN et al., 2017). Os índices compostos de atividade de doença (ICADs) são empregados para avaliar a atividade de doença e classificar o paciente em remissão ou em atividade. Esses índices utilizam parâmetros de avaliação clínica como juntas dolorosas e edemaciadas, exames laboratoriais como proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS). Dados subjetivos, como avaliação do paciente e do médico assistente em relação a dor e estado global de saúde, também entram na avaliação. Todos esses dados em conjunto formam um resultado numérico final que definirá o nível de atividade da doença. O DAS28 (*Disease Activity Score 28 joints*) é um dos ICADs mais utilizados na prática clínica. Esse índice avalia dor e edema em 28 juntas pré-determinadas, escala visual analógica (EVA) de dor relatada pelo paciente e, por fim, um dos exames de atividade inflamatória, podendo ser calculado com VHS ou PCR (PREVOO et al., 1995). Outro domínio avaliado em paciente com

AR é a capacidade funcional que pode ser medida pelo HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Esse questionário consiste em oito domínios de atividades diárias e pontua de 0 a 3, sendo que valores mais altos indicam maior incapacidade. O HAQ já está validado para o Português (BRUCE; FRIES, 2003; FERRAZ MB, OLIVEIRA LM, ARAUJO PM, ATRA E, 1990).

O diagnóstico precoce tem sido reforçado assim como o rápido início do tratamento com drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) (MOTA LÍCIA MARIA HENRIQUE DA, 2013; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016). Atualmente, o tratamento da AR segue a abordagem *treat to target* (T2T) (SMOLEN et al., 2017), na qual um alvo terapêutico é definido, utilizando os ICADs para avaliação de atividade de doença, e diretrizes norteiam ajustes terapêuticos até que esse alvo seja atingido. O alvo de excelência no tratamento da AR é a remissão, podendo ser aceita baixa atividade de doença em casos de doença de longa duração. O tratamento deve ser iniciado com metotrexato (MTX), que é considerada a droga âncora na AR (PINCUS; GIBSON; CASTREJÓN, 2013). Após um período de três meses, deve-se reavaliar novamente o paciente e, sempre com base nos ICADs, observar se houve uma melhora de, no mínimo, 50% em relação ao início do tratamento. Havendo melhora de pelo menos 50%, pode-se manter o tratamento e reavaliar nos três meses seguintes, objetivando a remissão. Caso não haja melhora de 50% em três meses ou remissão em seis meses, o tratamento é escalonado de acordo com diretrizes nacionais e internacionais, passando por combinação e/ou troca de DMCDs sintéticos até o uso de DMCDs biológicos e alvo-específicos. A estratégia T2T traz melhores resultados em comparação ao atendimento clínico convencional, que era baseado apenas na avaliação do médico assistente, sem o uso de ICADs, cuja decisão terapêutica não seguia diretrizes (BYKERK; MASSAROTTI, 2012; GRIGOR et al., 2004; KD, 2014; MACHOLD et al., 2007; NYHÄLL-WÄHLIN et al., 2011; SMOLEN et al., 2017; TROUW; MAHLER, 2012; VILLENEUVE; MEDICINE, 2013).

Existem fatores de risco importantes para destruição articular. Marcadores de atividade inflamatória aumentados e a presença de auto anticorpos, como fator reumatoide e anti-CCP (principalmente em altos títulos) são responsáveis por 30% desse risco (MACHOLD et al., 2007). Fatores genéticos contribuem com cerca de 45-85% do risco. Dentre os fatores ambientais relacionados à AR, o tabagismo é o que mostra uma associação mais forte com o seu desenvolvimento e está

relacionado também à doença mais grave e à maior progressão radiográfica (MANFREDSDOTTIR et al., 2006; RYDELL et al., 2018; SILMAN; NEWMAN; MACGREGOR, 1996).

Um método para avaliação de gravidade de doença é por meio das radiografias convencionais (BOINI; GUILLEMIN, 2001; NYHÄLL-WÅHLIN et al., 2011). O dano radiográfico reflete atividade inflamatória cumulativa e está relacionado à incapacidade física geral (HULSMANS et al., 2000; KNEVEL et al., 2012). Aproximadamente um terço da limitação funcional na AR pode ser explicado pelo dano articular progressivo (KAPETANOVIC et al., 2015). A gravidade do dano articular, entretanto, difere entre os pacientes e está relacionada a múltiplos fatores como, por exemplo, gravidade da doença no início da apresentação, título do FR e valor do VHS. Ainda não há um modelo que consiga prever, com precisão, como a progressão radiográfica irá evoluir. Estudos sugerem que a progressão do dano articular não é linear e está diretamente relacionada à flutuação da atividade de doença, mas esse é um tema controverso.

A avaliação radiográfica dos pacientes com AR consiste em radiografias de mãos e pés, geralmente anuais (COLEBATCH et al., 2013; MOTA, 2013). Existem diversas formas de fazer a avaliação radiográfica quantitativa de pacientes com AR, sendo o Escore de Sharp van der Heijde (SHS) o método mais utilizado atualmente (RAVINDRAN; RACHAPALLI, 2011). Esse escore consiste na avaliação de erosão óssea e redução do espaço articular em radiografias simples de mãos e pés (VAN DER HEIJDE, 2000).

1.1 JUSTIFICATIVA

Não há dados brasileiros publicados sobre avaliação radiográfica de pacientes com AR com utilização do escore de Sharp van der Heijde (SHS). Existem dados sobre doença erosiva, com avaliação qualitativa e quantitativa, porém utilizando escore de Sharp ou de Larsen que são mais antigos e foram substituídos pelo SHS (CASTELAR-PINHEIRO et al., 2017; FERREIRA et al., 2006; MARIA et al., 2012). Um trabalho utilizou o escore SENS (*Simplified Erosion and Narrowing Score*), que é uma simplificação do escore SHS, proposto pela mesma autora do escore de Sharp van der Heijde (MATOS DA CUNHA et al., 2015).

1.2 OBJETIVOS

Descrever o perfil demográfico e clínico de pacientes com AR acompanhados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). Avaliar dano radiográfico através do SHS.

1.2.1 Objetivo geral

Descrever o perfil radiográfico de pacientes com AR de um serviço terciário de assistência médica com aplicação do método de Sharp van der Heijde.

1.2.2 Objetivos específicos

Avaliar a relação entre dano radiográfico em pacientes com AR medido pelo SHS e tempo de doença; titulação do fator reumatoide; história de tabagismo e capacidade funcional.

1.3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo clínico observacional transversal e analítico. A coleta dos dados foi realizada de março de 2017 a maio de 2019.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob número CAAE 63793317.0.0000.0096 e todos os pacientes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1).

2 REVISÃO DE LITERATURA

A fisiopatologia da AR é bastante complexa e ainda não se conhece a exata etiologia da doença. Contudo, estudos sugerem que existem componentes genéticos envolvidos na sua patogênese, bem como o papel dos auto anticorpos, e a influência de fatores ambientais e demográficos (CROIA et al., 2019).

Pessoas geneticamente suscetíveis a desenvolverem AR apresentam notadamente a presença do epítipo compartilhado, grupo de alelos dentro do complexo de histocompatibilidade maior (MHC – do inglês *major histocompatibility complex*) que codifica sequências de aminoácidos os quais predizem semelhanças estruturais na porção ligadora de peptídeos do antígeno leucocitário humano (HLA – do inglês *human leukocyte antigen*). Essa alteração genética parece facilitar a apresentação de antígenos citrulinados e desencadear ativações intracelulares que geram inflamação. (DEANE et al., 2017; KNEVEL et al., 2012) Entretanto, somente a genética não é condição suficiente para que a doença se manifeste. Fatores ambientais, como a exposição ao tabaco, e as alterações de microbiota, como infecções intestinais e periodontais, parecem levar a alterações epigenéticas e modificações pós-translacionais gerando alterações em determinadas proteínas. Essas proteínas alteradas levam à quebra da tolerância imune, gerando os auto anticorpos e processo inflamatório crônico (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016). Entre os aspectos demográficos relacionados à AR, o sexo feminino parece ser um fator de risco, visto que a doença é mais prevalente em mulheres (ALETAHA; SMOLEN, 2018).

A artrite reumatoide pode causar dano articular de duas formas: redução de espaço articular e erosões ósseas. Para a avaliação dos pacientes com AR, a radiografia convencional (RC) ainda tem um papel importante dentre os métodos de imagem existentes e em pacientes com artropatia inflamatória o exame radiográfico é considerado o de escolha inicial. É um exame de baixo custo, acessível, que permite arquivo permanente e que possibilita a avaliação de múltiplas articulações ao mesmo tempo (BURGE et al., 2016; MOTA et al., 2013).

As alterações radiográficas mais comuns são: redução uniforme de espaço articular, osteopenia justa articular, erosões marginais e edema de partes moles. Para a realização de trabalhos científicos em AR com utilização da RC como método de imagem, preconiza-se a avaliação de mãos, punhos e pés. Deve-se ter uma imagem inicial e outras de acompanhamento, as quais devem ter intervalos geralmente de um ano entre elas (RADNER et al., 2018; VAN DER HEIJDE; BOERS; LASSERE, 1999).

O EULAR estabeleceu diretrizes para o uso dos diferentes métodos de imagem na avaliação dos pacientes com AR. Para um paciente com suspeita de artropatia inflamatória, mas ainda com dúvida no diagnóstico, podem ser usadas a

radiografia convencional, ultrassonografia (US) e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) como métodos de imagem complementares para auxiliar no diagnóstico. A CR deve ser o método de escolha inicial para avaliar dano estrutural em AR. Avaliações periódicas com raio-x de mãos e pés devem ser consideradas no monitoramento desses pacientes (COLEBATCH et al., 2013).

É fundamental avaliar o grau do dano articular de forma quantitativa, pois há correlação positiva entre limitação funcional e destruição articular. O método qualitativo é bastante simples, faz-se a avaliação radiográfica, geralmente somente no quesito erosão, e classifica-se a AR como erosiva ou não. A avaliação qualitativa, que apenas discrimina se há dano ou não, é insuficiente para representar as diferenças entre os pacientes com dano leve e aqueles com dano grave, incapacitante.

Por outro lado, os métodos quantitativos avaliam tanto a redução de espaço articular quanto a erosão. Esses métodos estabelecem notas a partir do grau de acometimento e em quantas articulações o dano está presente. Ao final, tem-se um valor total do escore, em que valores maiores representam maior dano articular. Existem diversos métodos para a avaliação quantitativa do dano articular. Os mais conhecidos são os métodos de Larsen, Sharp e Sharp van der Heijde, mas atualmente o escore de Sharp van der Heijde é o mais utilizado em trabalhos científicos (BOINI; GUILLEMIN, 2001; RAVINDRAN; RACHAPALLI, 2011). O método inicial de Sharp só analisava as radiografias das mãos. A modificação por van der Heijde incluiu a avaliação dos pés e excluiu algumas áreas de leitura das mãos e punhos que estavam sujeitas a erro de leitura, o que diminuía o grau de concordância entre leitores. O método SENS é uma simplificação do SHS, proposto pela mesma autora para uso na prática clínica, visto que o SHS e demais escores são utilizados somente em pesquisa clínica. O SENS consiste em avaliar se há erosão e/ou redução de espaço articular nas mesmas articulações avaliadas pelo SHS, porém sem graduação. Cada alteração recebe um ponto, sendo que o máximo por articulação são 2 pontos, 1 para erosão e 1 para redução de espaço (HEIJDE et al., 1999).

A partir da avaliação do dano articular provocado pela AR, é possível dimensionar o grau de evolução desse dano ao longo do tempo, denominado progressão radiográfica. A diferença entre os escores de um mesmo paciente em dois momentos diferentes fornece a progressão radiográfica deste paciente.

A progressão radiográfica pode auxiliar em alguns cenários dentro da avaliação de pacientes com poliartrite ou AR. Ela pode ajudar no prognóstico de pacientes com artrite indiferenciada, pois o dano articular pode predizer quais serão os pacientes com maior chance de evoluir para AR ou para uma artropatia inflamatória crônica. Um estudo mostrou que, em pacientes com poliartrite indiferenciada, a presença de duas ou mais erosões na avaliação inicial predizia uma chance de 53% de evolução para AR dentro de um ano. E, mesmo naqueles que não fechassem critérios de classificação para AR, a chance de evoluir para artropatia inflamatória crônica era de 68% (THABET et al., 2009).

Além disso, a progressão radiográfica serve como fator prognóstico também nos pacientes com AR estabelecida, visto que os pacientes com maior progressão são considerados de pior prognóstico, pois o grau de dano articular reflete a carga cumulativa de atividade de doença (BATHON et al., 2011). E, por fim, a progressão radiográfica é um dos requisitos necessários para a aprovação de novas terapias, além da eficácia e da segurança. Ou seja, para a aprovação de um novo medicamento para AR, seus estudos precisam comprovar redução da progressão radiográfica, tamanho é o impacto do dano articular para o paciente (“US FDA. Guidance for Industry: Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) [online]”, 1999).

Estudos mostram que existe uma correlação positiva entre a atividade de doença e o grau de dano articular, principalmente, as flutuações na atividade de doença ao longo do tempo. Essa correlação parece ser mais forte em pacientes FR positivos (WELSING et al., 2004). Uma coorte que avaliou pacientes com artrite muito precoce (menos de 3 meses de sintomas) também constatou que alta atividade de doença e presença dos auto anticorpos (FR e anti-CCP) tiveram relação com a progressão radiográfica (MACHOLD et al., 2006).

Os principais auto anticorpos associados com AR são fator reumatoide (FR) e anti-CCP. Sabe-se que a presença desses anticorpos indica doença mais grave com necessidade de intensificação do tratamento e também um maior grau de progressão radiográfica (FERREIRA et al., 2006; HAMAD et al., 2014; JOO et al., 2019). Além disso, a presença do anti-CCP parece estar ligada a uma maior fragilidade óssea em pacientes com AR soropositiva quando comparada a pacientes com AR soronegativa e controles saudáveis (STEMMLER et al., 2018).

O impacto do tabagismo como fator de risco para o desenvolvimento da AR já está bem estabelecido, seja somente como sua presença (SUGIYAMA et al., 2010), seja como avaliado em anos-maço (DI GIUSEPPE et al., 2014). Entretanto, a sua relação com progressão radiográfica ainda é controversa (WESTHOFF; RAU; ZINK, 2008).

Atualmente já está bem estabelecida a relação entre o dano articular e limitação funcional, motivo pelo qual o estudo do dano radiográfico é relevante e faz parte das medidas de desfecho em diversos estudos sobre AR (CORBACHO; DAPUETO, 2010; LILLEGRAVEN et al., 2012). Um estudo longitudinal avaliou pacientes com AR por 10 anos e mostrou que existe uma correlação positiva entre o dano radiográfico inicial e a taxa de progressão radiográfica assim como entre o dano inicial e limitação funcional medida pelo HAQ. Esse achado foi independente de outras variáveis como, por exemplo, idade, sexo, título do fator reumatoide, tempo de doença ou atividade de doença (ØDEGÅRD et al., 2006). Uma revisão sistemática recente avaliou a correlação entre dano articular e limitação funcional e corroborou essa associação ao mostrar que quanto maior o dano radiográfico, maior a limitação funcional. É provável que essa relação seja linear ao longo do tempo e os pacientes com doença de maior tempo de evolução provavelmente terão mais dano articular, e por consequência, estarão mais limitados (BOMBARDIER et al., 2012).

3 MATERIAL E MÉTODOS

A amostra foi consecutivamente selecionada do ambulatório de AR do serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR. Os pacientes que possuíam radiografia de mãos e pés do ano anterior à data da seleção foram convidados a participar do estudo. Foram excluídos pacientes que não preencheram critérios de classificação para AR, menores de 18 anos e gestantes. Para a classificação de AR, foram considerados critérios de 1987 e/ou 2010, conforme mostram os Quadros 1 e 2.

Quadro 1 - Critérios de 1987 do Colégio Americano de Reumatologia para a Classificação de Artrite Reumatoide

Critério	Definição
1.Rigidez matinal	Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima
2.Artrite de três ou mais áreas articulares	Ao menos 3 áreas articulares simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas)
3.Artrite das articulações das mãos	Artrite em punhos ou metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais
4.Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo
5.Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares
6.Fator reumatoide sérico positivo	Presença de quantidades anormais de fator reumatoide
7.Alterações radiográficas	Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões
<p>Para a classificação como AR, o paciente deve satisfazer a pelo menos quatro dos sete critérios. Os critérios 1-4 devem estar presentes por no mínimo seis semanas.</p> <p>Modificado a partir de: Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315-24.</p>	

Fonte: Mota 2013

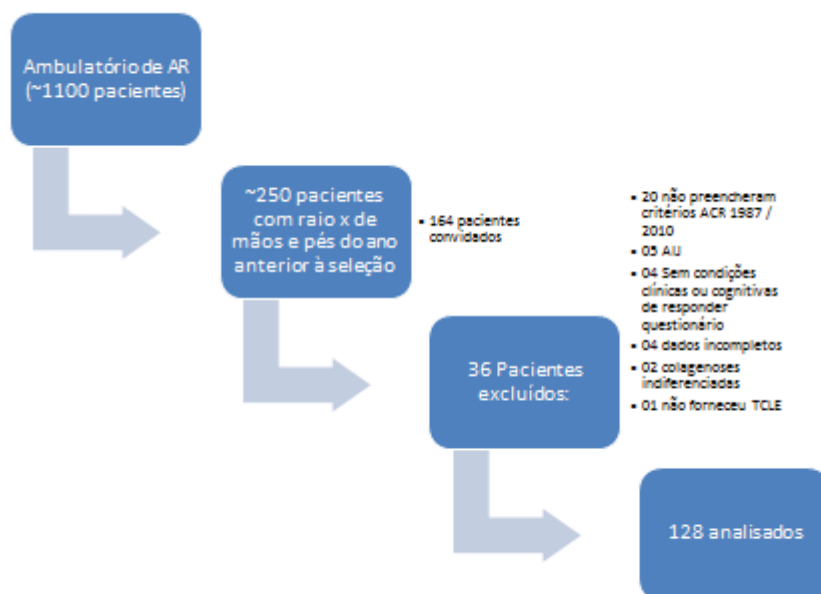
Quadro 2 - Critérios de 2010 do ACR/EULAR para a Classificação de Artrite Reumatoide

População-alvo (quem deve ser testado?)							
Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema). Sinovite que não seja mais bem-explicada por outra doença. *Os diagnósticos diferenciais podem incluir condições como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriásica e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes, um reumatologista deve ser consultado.							
Acometimento articular (0-5)		Sorologia (0-3)		Duração dos sintomas (0-1)		Provas de atividades inflamatórias (0-1)	
1 grande articulação	0	FR negativo E ACPA negativo	0	< 6 semanas	0	PCR normal E VHS normal	0
2-10 grandes articulações	1	FR positivo OU ACPA positivo em baixos títulos	2	≥ 6 semanas	1	PCR anormal OU VHS anormal	1
1-3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2	FR positivo OU ACPA positivo em altos títulos	3				
4-10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3						
> 10 articulações (pelo menos uma pequena)	5						
Pontuação ≥ 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente com AR. O domínio "acometimento articular" refere-se à qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo IFD do pé ou mão, primeira MTF e primeira carpometacarpiana). Evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Considera-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as MCF, IFP, MTF (segunda a quinta), primeira interfalangeana e punhos, e como grandes articulações ombros, cotovelos, quadril, joelhos, tornozelos. Articulações adicionais (temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, entre outras) podem ser contadas, na avaliação de "mais de 10 articulações", desde que uma pequena articulação (ao menos) esteja acometida. No domínio "sorologia", considera-se o resultado de fator reumatoide ou de anticorpos antiptéptidos/proteínas citrulinadas negativo se o valor encontrado for igual ou menor ao limite superior da normalidade para o respectivo laboratório; positivo baixo se o resultado encontrado for maior que o limite superior da normalidade, mas menor ou igual três vezes o limite superior da normalidade; e positivo alto quando o valor encontrado for superior a três vezes o limite superior da normalidade. O domínio "duração dos sintomas" refere-se ao relato do próprio paciente quanto à duração máxima dos sinais e sintomas de qualquer articulação que esteja clinicamente envolvida no momento da avaliação. Já as "provas de atividade inflamatória" (velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa) são consideradas normais ou anormais de acordo com o valor de referência do laboratório utilizado. Modificado a partir de: Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010; 69(9):1580-8.							

Fonte: Mota 2013

O fluxograma de seleção de pacientes está detalhado na FIGURA 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de pacientes



Fonte: A autora (2019)

Os pacientes que concordaram em participar foram entrevistados pela autora por meio de questionários, conforme protocolo de pesquisa (Apêndice 1). Foram coletados dados demográficos, socioeconômicos e informações da doença, como atividade de doença, medicações e capacidade funcional.

Dados demográficos e de hábitos de vida foram coletados diretamente com o paciente. O nível de escolaridade foi coletado em anos completos de estudo e, depois, classificado em analfabeto, ensino fundamental incompleto, ensino fundamental completo (8 anos completos de estudo¹), ensino médio incompleto, ensino médio completo (11 anos completos de estudo) e superior incompleto, completo ou pós-graduação. Em relação à atividade laboral, foi questionado ao paciente o tipo de atividade que ele exercia: podendo ser formal, informal ou autônoma, dependendo da existência de registro formal de emprego. Pacientes com auxílio-doença, desempregados, do lar, ou aposentados foram considerados como

¹ Em razão de a maioria dos pacientes terem, em média, 57 anos, eles concluíram seus estudos antes de 2006, ano em que entrou em vigor a Lei 11.274 que regulamentou o ensino fundamental de 9 anos.

“inativos” em relação à atividade laboral. A respeito dos dados de atividade física, também foi considerado apenas a resposta do paciente, positiva ou negativa. Nos casos afirmativos, não foi explorada a duração de cada sessão de atividade física que o paciente disse fazer. Dados sobre características da doença e comorbidades foram coletados diretamente com o paciente e também baseados em revisão de prontuário.

A avaliação de capacidade funcional foi feita pelo HAQ, questionário de 20 perguntas que avalia oito domínios: vestir-se, levantar-se, comer, andar, higiene pessoal, alcançar e segurar objetos, e atividades do dia-a-dia. Para cada domínio são feitas perguntas cujas respostas podem variar de 0 a 3 sendo que: 0 = sem dificuldade; 1 = alguma dificuldade; 2 = muita dificuldade; 3 = não consegue fazer. O resultado final é a média dos oito domínios variando de 0 a 3 (sem incapacidade e incapacidade total, respectivamente). O resultado final também pode ser categorizado: 0-1: limitação leve a moderada; 1-2: limitação moderada a grave; 2-3: limitação grave a muito grave (BRUCE; FRIES, 2003; CORBACHO; DAPUETO, 2010).

Foram coletados do prontuário, na mesma visita ambulatorial em que foram coletados os dados demográficos, os últimos exames laboratoriais disponíveis: hemograma, VHS e PCR, ureia e creatinina, transaminases (TGO e TGP), glicemia de jejum, hemoglobina glicada, lipidograma e parcial de urina. Fator reumatoide e anticorpos anti-peptídeo citrulinado cítrico (anti-CCP) foram considerados os de maior valor, independentemente do momento de sua realização.

A atividade da doença foi medida com o emprego do DAS28, um índice composto de avaliação que inclui: exame físico de 28 articulações considerando dor e edema, provas de atividade inflamatória medidas por VHS ou PCR e análise de dor percebida pelo paciente através de uma escala visual analógica (EVA). A EVA varia de 0 a 10cm ou de 0 a 100mm, conforme o modelo, e reflete o grau de dor referido pelo paciente. Quanto mais alto o valor, maior o grau de dor. Foi empregada a escala em cm nos mesmos moldes da mostrada na Figura 2.

Figura 2 - Escala Visual Analógica



Fonte: Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/clinimetrias/>. Último acesso em 13/11/2019 às 09:27

As articulações avaliadas pelo DAS28 são: ombros, cotovelos, punhos, 10 metacarpo falangeanas (MCFs), oito inter falangeanas proximais (IFPs), IFs dos polegares e joelhos. No presente estudo, foi utilizado apenas o VHS como prova de atividade inflamatória para fins de cálculo do DAS28. O cálculo do DAS28 foi feito com calculadora online em formato de aplicativo para celular (<https://rheumahelper.com/>) © Mediatelly. Os valores do DAS28 variam entre 0 e 10, sendo dividido em 4 faixas: 1) remissão: valores $\leq 2,6$; 2) baixa atividade de doença: valores entre 2,6 e 3,2; 3) moderada atividade de doença: valores entre 3,2 e 5,1; 4) alta atividade de doença: valores $\geq 5,1$.

O escore de Sharp van der Heijde foi o método utilizado para a análise radiográfica. Foram consideradas radiografias do último ano em relação à data da avaliação clínica, no formato digital. As radiografias de mãos na incidência pósterio-anterior (PA) e de pés na incidência anteroposterior (AP) foram realizadas no HC, conforme a rotina do atendimento ambulatorial. O SHS avalia separadamente o grau de redução de espaço articular e o grau de erosão óssea, sendo que a somatória

dos dois resulta no escore total de Sharp. Erosões são avaliadas em 16 articulações (5 MCFs, 4 IFPs, IFs dos polegares, primeira carpometacarpiana – CMC - , rádio e ulna, trapézio e trapezoide como uma unidade única, escafoide e semilunar) em cada mão e punho, e 6 articulações (5 metatarso falangeanas – MTF - e a primeira IF) para cada pé. Erosões recebem escores de um a cinco, sendo um para erosões discretas até cinco para colapso completo do osso. O escore de erosão varia de 0 a 160 nas mãos e de 0 a 120 nos pés. Nas articulações MCFs, IFPs e IFs, avalia-se a porção distal e proximal da articulação e cada porção recebe um escore distinto, sendo que o escore máximo para erosão de uma articulação nos pés é de 10, mas somente de 5 nas mãos. Redução do espaço articular é avaliada em 15 articulações (5 MCFs, 4 IFPs, terceira a quinta CMC, trapézio-escafoide, capitato-escafoide e radio-carpal) para cada mão e punho, e 6 articulações (5 MTFs e 1ª IF) para cada pé. A redução do espaço articular é avaliada juntamente com subluxação e pontuada da seguinte forma: 0 = normal; 1 = focal ou duvidosa; 2 = generalizada, <50% do espaço articular original acometido; 3 = generalizada, >50% do espaço articular acometido ou subluxação; 4 = anquilose ou luxação completa. O escore para redução do espaço articular varia de 0 a 120 nas mãos e de 0 a 48 nos pés. O escore das mãos tem maior peso, uma vez que um número maior de articulações é avaliado, contabilizando 60% da avaliação final (BOINI; GUILLEMIN, 2001; VAN DER HEIJDE, 2000). O escore total varia de 0 a 448 e pode ser visualizado nas figuras 3 e 4. Todas as análises foram feitas pela autora baseada em treinamento prévio (Anexo 2).

Figura 3 - Escore de Sharp van der Heide - avaliação de erosões

Initials of the patient's name : _____ Date : _____ Visit : 1 2 3 4 5

File CHUS : _____

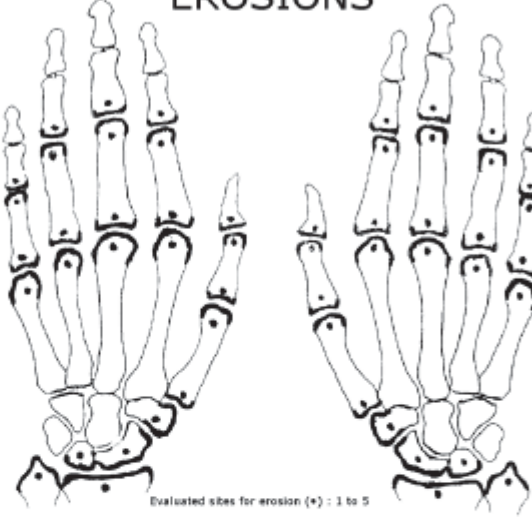
EROSIONS

Score

Hands : _____

Feet : _____

Total : _____



Evaluated sites for erosion (*) : 1 to 5

SCORE

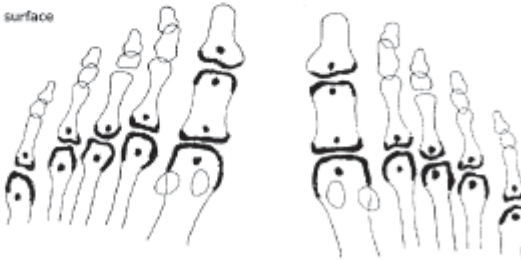
1 = Discreet lesion

2 to 4 = Surface dependant

3 = Reaches >50% of the joint surface

5 = Bone collapse

P.S. The erosion noted can be caused by R.A. and arthrosis.



Evaluated sites for erosion (*) : 1 to 10 (5 for each side of the joint)

Signature of the evaluator

Date of the evaluation

Fonte: Disponível em: http://rheumatology.usherbrooke.ca/radiographie_formulaire.pdf. Último acesso em 20/10/2019 19:53

Figura 4 - Escore de Sharp van der Heijde - avaliação de redução de espaço articular

Initials of the patient's name : _____ Date : _____ Visit : 1 2 3 4 5
File CHUS : _____

JOINT SPACE NARROWING

Defined periarticular osteopenia ☐

Score
Hands : _____
Feet : _____
Total : _____

Score

- 1 = Focal or not important enough to quote 2
- 2 = >50% space left (generalized narrowing)
- 3 = <50% space left or subluxation
- 4 = Complete ankylosis or luxation

Sites evaluated for joint space narrowing (||) : 1 to 4

Sites evaluated for joint space narrowing (||) : 1 to 4

Signature of the evaluator _____ Date of the evaluation _____

Fonte: Disponível em: http://rheumatology.usherbrooke.ca/radiographie_formulaire.pdf. Último acesso em 20/10/2019 19:53

Somente um leitor (a autora) avaliou as radiografias. O mesmo par de radiografias foi submetido a duas leituras em ocasiões distintas, com mediana de intervalo entre as leituras de 1,5 anos (amplitude interquartílica 0,8). A média das duas leituras foi utilizada para a análise estatística. O coeficiente de correlação intraclasse (ICC) estimado foi de 0,98 (0,97 - 0,99 95% IC) no presente estudo.

Existem diretrizes que orientam como reportar dados de avaliação radiográfica pelo método SHS (VAN DER HEIJDE et al., 2002). O ideal é que haja dois leitores, mas em estudos observacionais a análise pode ser somente com um observador.

3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram descritos por médias, desvios-padrão, medianas e intervalos interquartis (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). Para avaliação da associação entre duas variáveis quantitativas, foi estimado o coeficiente de correlação de Spearman. A comparação de dois grupos, em relação a variáveis quantitativas contínuas, foi feita com utilização do teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Para a comparação entre mais de dois grupos, utilizou-se o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Variáveis categóricas foram analisadas com utilização do teste exato de Fisher ou o teste de Qui-Quadrado. Para análise da concordância entre as duas avaliações do escore de Sharp, foi estimado o coeficiente de correlação intraclasse. A condição de normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

Testou-se a correlação entre a média do SHS e as seguintes variáveis: tempo de doença, título do fator reumatoide, história de tabagismo e incapacidade funcional. Para tal análise, os pacientes foram divididos de duas formas de acordo com o grau de dano radiográfico. Primeiro, foram divididos em dois grupos: com dano e sem dano ($\text{SHS} = 0$ vs. $\text{SHS} > 0$). E segundo, foram divididos em quatro grupos: $\text{SHS} = 0$; $\text{SHS} 0,1$ a 5 ; $\text{SHS} 5,1 - 25$ e $\text{SHS} > 25$.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

As análises apresentadas a seguir foram realizadas com base nos dados de 128 pacientes incluídos no estudo. Para cada variável, foram considerados os dados válidos (não perdidos). Apesar de os dados do SHS serem não normais e testes não paramétricos terem sido utilizados, apresentaremos os dados em média (desvio padrão). O valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Oitenta e sete por cento dos pacientes eram mulheres, com idade média de 57 (10,3) anos. Quarenta e sete por cento dos pacientes eram analfabetos ou tinham o ensino fundamental incompleto. A média foi de 8 (3,9) anos de escolaridade para amostra total. Apenas 36% dos pacientes tinham atividade laboral. Quase metade

dos pacientes relatou que precisaram mudar de função ou se afastar do trabalho devido à AR. Os demais dados demográficos estão dispostos na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos de pacientes com AR acompanhados no HC (n=128)

Variável	Resultado	
	Média (DP)	Mediana (ampl. interq.)
Idade (anos)	57 (10,3)	57,3 (14,7)
Variável	Classificação	n (%)
Sexo	Feminino	111 (87)
	Masculino	17 (13)
Raça	Branca	78 (61)
	Pardo	39 (30)
	Negra	11 (9)
Estado civil	Casado/morando junto	24 (57)
	Solteiro/viúvo/divorciado	18 (43)
Formação educacional	Analfabeto/Ensino fundamental incompleto	59 (47)
	Ensino fundamental completo	18 (14)
	Ensino médio incompleto/completo	38 (30)
	Superior incompleto/completo/pós-graduação	12 (9)
Variável	Resultado	
	Média (DP)	Mediana (ampl interq)
Anos completos de estudo	8 (3,9)	8 (7)
Variável	Classificação	n (%)
Trabalha	Não	82 (64)
	Sim	46 (36)
Situação no mercado de trabalho	Aposentado	44 (34)
	Trabalha com carteira assinada	29 (23)
	Do lar	18 (14)
	Auxílio doença/afastado pelo INSS	11 (9)
	Autônomo	9 (7)
	Trabalha sem carteira e sem registro de autônomo	8 (6)
	Desempregado (a)	7 (5)
	Desempregada, buscando emprego nos últimos 3 meses	1 (1)
	Pensionista	1 (1)
Mudou de função por causa da AR?	Não	65 (51)
	Sim	63 (49)

DP: desvio padrão; ampl. interq: amplitude interquartilica

Fonte: a autora (2019)

Os hábitos de vida estão detalhados na Tabela 2. Sessenta por cento dos pacientes negavam uso de tabaco em qualquer momento da vida e apenas 9% eram tabagistas ativos. Entre os 51 pacientes tabagistas atuais e ex-tabagistas, a carga

tabágica média foi de 25 (32,1) anos-maço. Praticamente três quartos dos pacientes não praticavam atividade física.

Tabela 2 - Hábitos de vida

Variável		Classificação	n (%)
Etilismo		Não usuário	125 (97)
		Ex-usuário	2 (2)
		Usuário	1 (1)
Tabagismo		Nunca utilizado	77 (60)
		Ex-usuário	40 (31)
		Usuário	11 (9)
Variável	n válido	Resultado	
		Média (DP)	Mediana (ampl interq)
Anos-maço	51	25 (32,1)	13 (30)
Variável		Classificação	n (%)
Atividade física	128	Não se exercita regularmente	67 (52)
		Não pode se exercitar devido à incapacidade/deficiência	30 (23)
		1-2 vezes por mês	1 (1)
		1-2 vezes por semana	11 (9)
		3 ou mais vezes por semana	19 (15)
Atividade física	128	Não	97 (76)
		Sim	31 (24)
Frequência da atividade física (restrito a quem faz AF)	31	1-2 vezes por mês	1 (3)
		1-2 vezes por semana	11 (36)
		3 ou mais vezes por semana	19 (61)

DP: desvio padrão; ampl. interq: amplitude interquartílica

Fonte: A autora (2019).

Em relação aos critérios de classificação para AR, 113 pacientes preencheram critérios de 1987 e 100 os de 2010, conforme mostra a Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes conforme critérios de classificação para AR

Variável	Classificação	n (%)
Critérios 1987	Não	15 (12)
	Sim	113 (88)
Critérios 2010	Não	24 (19)
	Sim	100 (81)

Fonte: A autora (2019).

A Tabela 4 mostra as características clínicas da doença. A duração da doença foi em média de 11 (7,8) anos e o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 3 anos (3,5). Reumatologistas foram responsáveis por quase 90% dos diagnósticos. Quase metade dos pacientes encontrava-se em moderada atividade de doença pelo DAS28 e 60,2% apresentavam dosagem do fator reumatoide em altos títulos (acima de três vezes o limite superior do valor de referência).

Tabela 4 - Características da doença

Variável	Resultado	
	Média (DP)	Mediana (ampl interq)
Tempo de doença (anos)	11 (7,8)	10 (10)
Sintomas > diagnóstico (anos)	3 (3,5)	1 (3,5)
Variável	Classificação	n (%)
Fator reumatoide	Negativo	21 (17,8)
	Positivo baixos títulos	26 (22)
	Positivo altos títulos	71 (60,2)
DAS28	< 2,6	29 (22,7)
	2,6 a 3,1	17 (13,3)
	3,2 a 5,1	63 (49,2)
	> 5,1	19 (14,8)
Juntas dolorosas	4 ± 5	2 (5)
Juntas edemaciadas	3 ± 3	1 (4)
EVA (cm)	4,6 ± 2,8	4 (5)
VHS	21,8 ± 17,4	16,5 (21,5)
PCR (mg/dL)	0,77 ± 0,81	0,45 (0,9)
DAS28	3,7 ± 1,4	3,7 (1,9)

DP: desvio padrão; ampl. interq: amplitude interquartílica; DAS28: Disease Activity Score 28 Joints; EVA: escala visual analógica em centímetros; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa em miligramas por decilitro;

Fonte: A autora (2019)

Cerca de 60% dos pacientes apresentavam hipertensão como comorbidade e 18,8% tinham diagnóstico de fibromialgia (FM) concomitante. Os demais dados sobre comorbidades são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Frequência de comorbidades em pacientes com AR

Comorbidade	n (%)
HAS	77 (60,2)
DM	24 (18,8)
Hipotireoidismo	28 (21,9)
Dislipidemia	46 (35,9)
Fibromialgia	24 (18,8)
Depressão	12 (9,4)

HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: *diabetes mellitus*;

Fonte: A autora (2019)

Em relação aos exames laboratoriais e avaliação do DAS28, os dados estão descritos na Tabela 6. Os exames foram normais na média. Em relação ao DAS28, os pacientes apresentavam quatro articulações dolorosas e três articulações edemaciadas em média. Os pacientes tinham dor moderada, com média de 5 cm na EVA. Os pacientes apresentavam, em média, um DAS28 de 4 (1,4), o que caracterizava moderada atividade de doença, conforme mostrado anteriormente.

Tabela 6 - Exames laboratoriais de pacientes com AR

Variável	Resultado	
	Média (DP)	Mediana (ampl interq)
Hemoglobina	13 (1,2)	13 (1,5)
Volume globular	41 (3,4)	41 (4,4)
Leucócitos	7.572 (2.791)	7.300 (3.130)
Linfócitos	2.173 (901)	2.044 (1.140)
Plaquetas	261.492 (72.568)	254.000 (87.000)
Creatinina	0,8 (0,2)	0,8 (0,1)
Ureia	31 (8,6)	30 (8)
TGO	23 (12,8)	20 (9)
TGP	26 (24,4)	18 (12)
TSH	2 (1,1)	1,42 (1,1)
T4 livre	1 (0,3)	1,1 (0,2)
Glicemia jejum	95 (24,2)	88 (17)
HbA1C %	6 (1,5)	5,5 (0,8)
Colesterol total	185 (39,7)	181 (49)
Triglicerídeo	122 (51,7)	114 (63)
LDL	111 (34,4)	105 (42)
HDL	51 (14,5)	49 (20)

DP: desvio padrão; ampl. interq: amplitude interquartílica; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; TSH: hormônio estimulador da tireoide; HbA1C: hemoglobina glicada; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; HDL: lipoproteínas de alta densidade;

Fonte: A autora (2019)

O resultado do HAQ foi de 1 (0,85) em média, mostrando incapacidade moderada e apenas 17,3% dos pacientes tinham HAQ entre 2-3 mostrando incapacidade grave.

A média das duas leituras do escore de Sharp total dos pacientes avaliados foi de 21 (28,8) em média, o que sugere grau moderado de destruição articular. Erosões foram mais frequentes nos pés e redução de espaço articular teve maior

peso no escore final. Cerca de cinco por cento dos pacientes não apresentavam qualquer alteração radiográfica pelo método. O demais dados de avaliação radiográfica estão representados na Tabela 7.

Tabela 7 - Avaliação radiográfica de pacientes com AR avaliados pelo SHS

SHS total 1 ¶	18,5 (28)
SHS total 2	22,9 (30,1)
Média SHS total 1-2	20,7 (28,8)
Intervalo entre 2 leituras (anos)	1,4 (0,5)
NHTOT1 ¶	10,5 (16,2)
EHTOT1	1,4 (3,2)
NFTOT1	3,3 (6,9)
EFTOT1	3,2 (5,9)
NTOT1	13,9 (21,6)
ETOT1	4,6 (8,1)
NHTOT2 ¶	12,1 (16,9)
EHTOT2	2,5 (4,1)
NFTOT2	4 (6,9)
EFTOT2	4,3 (5,9)
NTOT2	16 (22,3)
ETOT2	6,8 (9,1)
Média NHTOT1_2 ¶	11,3 (16,4)
Média EHTOT 1_2	1,9 (3,5)
Média NFTOT 1_2	3,6 (6,8)
Média EFTOT 1_2	3,8 (5,6)
Média NTOT 1_2	15 (21,8)
Média ETOT 1_2	5,7 (8,3)
Média SHS ¥ 0 (sem dano)	6 (4,7)
>0	122 (95,3)
Média SHS ¥ 0 (sem dano)	6 (4,7)
1 a 5	44 (34,4)
5,1 a 25	42 (32,8)
>25	36 (28,1)

¶: média (SD); ¥: (n) %; SHS: escore de Sharp van der Heijde; 1: primeira leitura; 2: segunda leitura; NHTOT: escore total para redução de espaço articular nas mãos; EHTOT: escore total para erosões nas mãos; NFTOT: escore total para redução de espaço articular nos pés; EFTOT: : escore total para erosões nos pés; NTOT: escore total para redução de espaço articular do paciente; ETOT: escore total para erosões do paciente.

Fonte: A autora (2019)

Em relação ao tratamento, quase 80% dos pacientes estavam em uso de metotrexato (MTX) e 66,4% estavam em uso de corticoide. Cerca de 45% dos pacientes estava em terapia combinada de DMCDs, sendo a associação MTX + leflunomida (LFN) a mais frequente com 70,2% dos casos de combinação.

Aproximadamente 27% dos pacientes estavam em uso de terapia biológica. Adalimumabe (ADA) foi o biológico mais frequente, responsável por 20% dos tratamentos. O restante dos dados acerca do tratamento encontra-se na Tabela 8.

Tabela 8 - Tratamento medicamentoso da AR

Medicação em uso		n (%)
Metotrexato (MTX)		101 (78,9)
Leflunomida (LFN)		52 (40,6)
Sulfassalazina (SSZ)		7 (5,5)
Cloroquina / Hidroxicloroquina (HCQ)		18 (14,1)
Prednisona		85 (66,4)
Terapia combinada DMCDs		57 (44,5)
Combinação	MTX + LFN	40 (70,2)
	MTX + HCQ	9 (15,8)
	MTX + LFN + HCQ	3 (5,3)
	SSZ + HCQ	2 (3,5)
	LFN + SSZ	2 (3,5)
	MTX + SSZ	1 (1,8)
Biológicos ou alvo específico		34 (26,6)
Qual biológico ou alvo?	Adalimumabe (Ada)	4 (20)
	Certolizumabe	3 (15)
	Infliximabe	3 (15)
	Etanercepte	2 (10)
	Rituximabe	2 (10)
	Golimumabe	2 (10)
	Tocilizumabe	2 (10)
	Estudo clínico Tirosinakinase x Ada	1 (5)
	Tofacitinibe	1 (5)

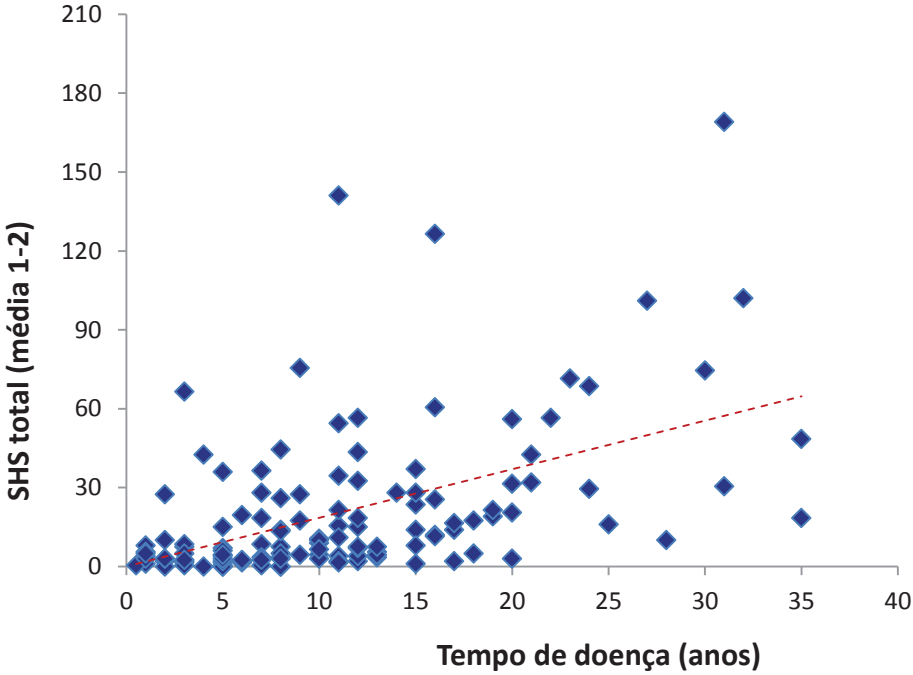
DMCD: drogas modificadoras do curso da doença.

Fonte: A autora (2019)

4.1 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SHS TOTAL E TEMPO DE DOENÇA

O coeficiente de correlação de Spearman estimado foi de $r = 0,55$ com significância estatística ($p < 0,001$), conforme mostra o GRÁFICO 1.

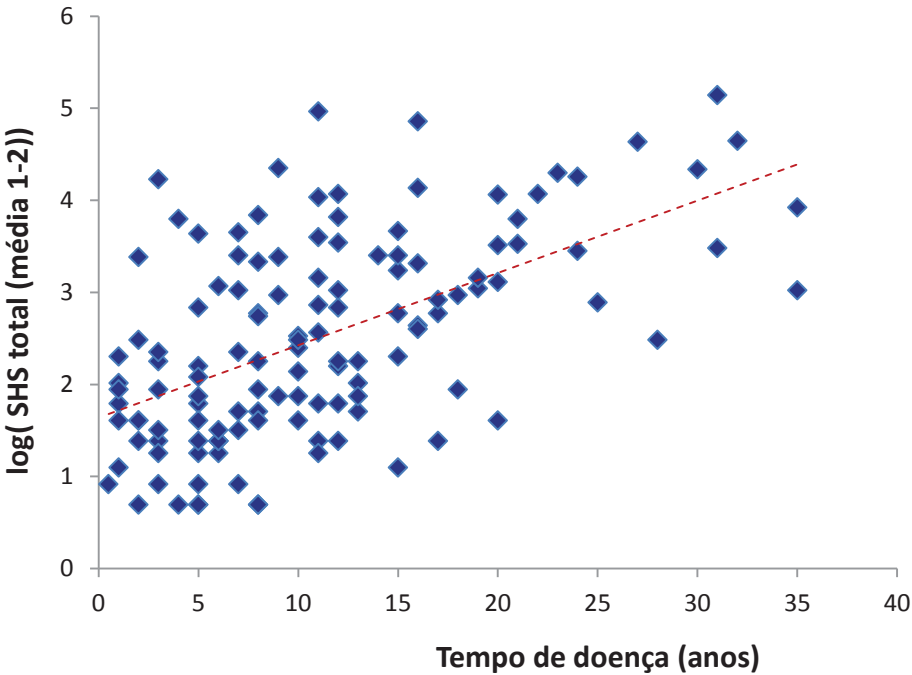
Gráfico 1 – Avaliação da associação entre SHS total e tempo de doença pelo coeficiente de correlação de Spearman



Fonte: a autora (2019)

O coeficiente de correlação linear de Pearson estimado foi de 0,56 com significância estatística ($p < 0,001$), conforme mostra o GRÁFICO 2.

Gráfico 2 - Avaliação da associação entre SHS total e tempo de doença pelo coeficiente de correlação linear de Pearson



Fonte: a autora (2019)

Nas tabelas 9 e 10 são apresentadas estatísticas descritivas do tempo de doença de acordo com os grupos de SHS.

Tabela 9- Avaliação da diferença entre dois grupos definidos pelo escore de Sharp e tempo de doença

Escore de Sharp	n	Tempo de doença (anos)		p*
		Média (DP)	Mediana (ampl interq)	
0	6	5 (2,3)	5 (4)	
>0	122	11 (7,9)	10 (11)	0,032

DP: desvio padrão; ampl. interq: amplitude interquartílica *Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Fonte: a autora (2019)

Tabela 10 - Avaliação da diferença entre quatro grupos definidos pelo escore de Sharp e tempo de doença

Escore Sharp	N	Tempo de doença (anos)		p*
		Média (DP)	Mediana (ampl interq)	
0 (A)	6	5 (2,3)	5 (4)	
0,1 a 5 (B)	44	7 (4,9)	6 (7,5)	
5,1 a 25 (C)	42	12 (7,1)	11 (9)	
>25 (D)	36	16 (9,0)	15 (13,5)	<0,001

DP: desvio padrão; ampl. interq: amplitude interquartílica *Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

Fonte: a autora (2019)

Considerando-se que foi encontrada diferença significativa entre os intervalos de SHS total, eles foram comparados dois a dois. Todas as comparações se mostraram estatisticamente significantes, exceto as comparações entre os grupos Ax B. Os valores de p para essas comparações se encontram no Apêndice 2.

4.2 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SHS TOTAL E TÍTULO DO FATOR REUMATOIDE

Na tabela 11, encontra-se a avaliação da associação entre o título do fator reumatoide e média do SHS total como variável quantitativa. Nas tabelas seguintes, tem-se a avaliação da associação entre o título do FR e SHS categorizado em grupos.

Tabela 11 – Avaliação da associação entre média do SHS e título do fator reumatoide

Título do FR	n	Escore Sharp (média 1 e 2)		p*
		Média (DP)	Mediana (ampl interq)	

Negativo	21	14 (16,5)	7 (13,5)	
Positivo baixos títulos	26	20 (24,1)	11 (25)	0,860
Positivo altos títulos	71	20 (28,9)	8 (25,5)	

FR: fator reumatoide; DP: desvio padrão; ampl. interq: amplitude interquartílica *Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

Fonte: a autora (2019)

Tabela 12 - Avaliação da diferença entre dois grupos definidos pelo escore de Sharp e título do fator reumatoide ¶¶

Escore Sharp	Títulos do fator reumatoide		
	Negativo	Positivo baixos títulos	Positivo altos títulos
0	2 (9)	0 (0)	4 (6)
>0	19 (91)	26 (100)	67 (94)
Total	21	26	71

¶¶: resultados em n(%); Valor de p: 0,317 (teste de Qui-quadrado)

Fonte: a autora (2019).

Tabela 13 - Avaliação da diferença entre quatro grupos definidos pelo escore de Sharp e título do fator reumatoide ¶¶

Escore de Sharp	Títulos do fator reumatoide		
	Negativo	Positivo baixos títulos	Positivo altos títulos
0	2 (10)	0 (0)	4 (5)
0,1 a 5	7 (33)	11 (42)	26 (37)
5,1 a 25	8 (38)	6 (23)	22 (31)
>25	4 (19)	9 (35)	19 (27)
Total	21	26	71

¶¶: resultados em n(%); Valor de p: 0,627 (teste de Qui-quadrado)

Fonte: a autora (2019).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes grupos de dano articular classificados pelo SHS e os títulos de fator reumatoide neste trabalho.

4.3 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SHS TOTAL E TABAGISMO

Nas tabelas abaixo, estatísticas descritivas do escore Sharp são apresentadas de acordo com o tabagismo e o valor de p do teste estatístico, utilizando o score de Sharp como variável quantitativa e, depois, duas análises com utilização do escore de Sharp como variável categórica, dividida em grupos.

Tabela 14 - Avaliação da associação entre a média do SHS e tabagismo

Tabagismo	n	Escore Sharp (média 1 e 2)		p*
		Média (DP)	Mediana (ampl interq)	
Não	77	19 (27,6)	8 (22,5)	0,308
Sim (usuário/ex-usuário)	51	24 (30,5)	10 (28,5)	

DP: desvio padrão; ampl. interq: amplitude interquartílica *Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

Fonte: a autora (2019)

Tabela 15 - Avaliação da diferença entre dois grupos definidos pelo escore de Sharp e tabagismo ¶

Escore de Sharp	Tabagismo	
	Não	Sim (usuário/ex-usuário)
0	5 (6)	1 (2)
>0	72 (94)	50 (98)
Total	77	51

¶: resultados em n(%); *Valor de p: 0,401 (teste exato de Fisher)

Fonte: a autora (2019)

Tabela 16 - Avaliação da diferença entre quatro grupos definidos pelo escore de Sharp e tabagismo ¶

Escore Sharp	Tabagismo	
	Não	Sim (usuário/ex-usuário)
0	5 (6)	1 (2)
0,1 a 5	26 (34)	18 (36)
5,1 a 25	26 (34)	16 (31)
>25	20 (26)	16 (31)
Total	77	51

¶: resultados em n(%); *Valor de p: 0,629 (teste de Qui-quadrado)

Fonte: a autora (2019)

A associação entre os intervalos de SHS e história de tabagismo não foi estatisticamente significativa neste trabalho.

4.4 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE SHS TOTAL E HAQ

Na tabela 17, apresentamos os resultados da associação entre média do SHS e HAQ. Nas tabelas seguintes, utilizamos os diferentes grupos de SHS.

Tabela 17 – Avaliação da associação entre média do SHS e HAQ

HAQ	n	Escore Sharp (média 1 e 2)		p*
		Média (DP)	Mediana (ampl interq)	
0 a 1	65	23 (34,2)	10 (25)	0,545
1,1 a 2	41	19 (24,1)	7 (27,5)	
2,1 a 3	22	17 (18,0)	12(15,5)	

DP: desvio padrão; ampl. interq: amplitude interquartílica *Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis

Fonte: a autora (2019)

Tabela 18 - Avaliação da diferença entre dois grupos definidos pelo escore de Sharp e HAQ ¶¶

Escore Sharp	HAQ		
	0 a 1	1,1 a 2	2,1 a 3
0	3 (5)	3 (7)	0 (0)
>0	62 (95)	38 (93)	22 (100)
Total	65	41	22

¶¶: resultados em n(%); *Valor de p:0,424 (teste de Qui-quadrado)

Fonte: a autora (2019)

Tabela 19 - Avaliação da diferença entre quatro grupos definidos pelo escore de Sharp e HAQ ¶¶

Escore Sharp	HAQ		
	0 a 1	1,1 a 2	2,1 a 3
0	3 (5)	3 (7)	0 (0)
0,1 a 5	22 (34)	16 (39)	6 (27)
5,1 a 25	21 (32)	9 (22)	12 (55)
>25	19 (29)	13 (32)	4 (18)
Total	65	41	22

¶¶: resultados em n(%); *Valor de p: 0,249 (teste de Qui-quadrado)

Fonte: a autora (2019)

Não houve associação estatisticamente significativa entre SHS total e HAQ neste estudo.

5 DISCUSSÃO

O dano articular causado pela artrite reumatoide tem relação com incapacidade funcional futura, por esse motivo, sua avaliação é um importante desfecho em ensaios clínicos e no acompanhamento do paciente. Existem vários métodos para avaliar dano articular, sendo o escore de Sharp modificado por van Heijde, que avalia radiografias de mãos e pés, o mais utilizado (LILLEGRAVEN et al., 2012).

Encontramos em nossa amostra um predomínio de pacientes do sexo feminino (87%) com idade média de 57 (10,3) anos e duração média da doença de 11 (7,8) anos. Esses dados estão de acordo com dados brasileiros encontrados em uma coorte multicêntrica recente, que encontrou 89% de pacientes mulheres com idade média de 57 anos e tempo médio de doença de 13 anos (CASTELAR-PINHEIRO et al., 2017).

Em relação a dados educacionais, 47% dos pacientes tinham até o ensino fundamental incompleto gerando uma média de 8 (3,9) anos de estudo em nossa

amostra. Um estudo dinamarquês mostrou que cerca de 33% dos pacientes tem até o ensino médio completo e quase 40% tem nível técnico (HANSEN et al., 2017), enquanto que um estudo americano mostrou que quase 46% dos pacientes tem até o ensino médio e cerca de 53% tem ensino superior ou mais (MARGARET SHIH, MD, PHD, JENNIFER M. HOOTMAN, PHD, ATC, JUDY KRUGER, PHD, CHARLES G. HELMICK, 2006), mostrando uma diferença expressiva entre os níveis educacionais, no entanto, esses dados são de outros países cujas estruturas de acesso à educação diferem bastante da brasileira. Todavia, nossos achados estão de acordo com poucos dados brasileiros publicados, os quais mostraram que o grau de escolaridade é de 8,3 anos de estudo em média ou menos (HENRIQUE et al., 2010; MENDONÇA et al., 2017).

Dados sobre atividade laboral indiretamente refletem a questão funcional dos pacientes e, em nossa amostra, temos somente 36% em atividade e quase metade dos pacientes tiveram que mudar sua função ou abandonar o trabalho devido à artrite reumatoide. Apesar da melhora no tratamento da AR nas últimas duas décadas, há provavelmente um certo grau de dano articular e limitação funcional que não pode ser revertido e / ou prevenido e os pacientes com AR apresentam maior risco de desemprego, licença médica e aposentadoria por invalidez do que a população em geral (HANSEN et al., 2017). A falta de programas de reabilitação e realocação também pode contribuir para esse fato (PINTO; SPESSIRITS; CALDAS, 2017). Nossos dados estão de acordo com dados brasileiros que mostram que somente 31% trabalhavam formalmente (LOUZADA-JUNIOR et al., 2007).

Praticamente todos os pacientes deste estudo negaram etilismo, o que se aproxima dos dados da literatura. Um estudo sul-coreano mostrou que apenas 7,5% dos pacientes com AR ingeriam mais de 4 doses por semana de bebida alcoólica, enquanto que um estudo americano mostrou que 81,5% consumiam álcool de maneira ocasional, ou seja, não são classificados como etilistas (JEONG et al., 2017; NISSEN et al., 2010). Quanto ao tabaco, 60% negaram o seu uso em qualquer momento da vida. Trinta e um por cento dos pacientes eram ex-tabagistas e apenas 11 pacientes tabagistas ativos. Esses achados estão de acordo tanto com a prevalência de não fumantes dentre pacientes com AR na literatura, que varia de 36-81,3%, quanto com a prevalência dos pacientes que já fumaram alguma vez na vida, incluindo tabagismo atual ou passado, que fica entre 24-65% (QUINTANA-

DUQUE et al., 2017; RYDELL et al., 2018; VESPERINI et al., 2013). A média de carga tabágica encontrada de 25 anos-maço foi maior do que o já relatado na literatura que fica entre 5-19 anos-maço em média (QUINTANA-DUQUE et al., 2017; VESPERINI et al., 2013). Pouco mais de metade dos pacientes não praticava atividade física, índice um pouco acima do encontrado na literatura que gira em torno de 40% (MARGARET SHIH, MD, PHD, JENNIFER M. HOOTMAN, PHD, ATC, JUDY KRUGER, PHD, CHARLES G. HELMICK, 2006), porém, ainda assim, um dado esperado, uma vez que os pacientes com artrite reumatoide praticam menos atividade física do que a população geral independentemente do grau de atividade de doença. Os demais fatores socioeconômicos da nossa amostra, como baixa escolaridade e o não exercício de atividade remunerada, contribuem para os baixos índices de prática de atividade física.

O diagnóstico da artrite reumatoide demorou, em média, 3 anos para ser feito e, em cerca de 90% dos casos, foi feito por um médico reumatologista. Nosso dado está acima do encontrado em uma coorte brasileira recente em que a mediana foi de um ano (CASTELAR-PINHEIRO et al., 2017).

Mais da metade dos pacientes possuía fator reumatoide positivo e em altos títulos, fato que corresponde aos dados da literatura (GOMIDES et al., 2019; ØDEGÅRD et al., 2006; TAYLOR et al., 2017). Quase metade dos pacientes estava em moderada atividade de doença. Trata-se de algo esperado, pois são pacientes com diagnóstico tardio, que se apresentavam com doença de longo tempo de evolução e, provavelmente, mais refratária. Esses dados são condizentes com um estudo brasileiro multicêntrico de vida real recente (DA ROCHA CASTELAR-PINHEIRO et al., 2018) bem como dados internacionais (DOUGADOS et al., 2014).

Hipertensão e dislipidemia foram as comorbidades mais frequentemente encontradas em nosso estudo. O estudo multicêntrico COMORA encontrou proporções semelhantes dessas duas comorbidades em seus pacientes (DOUGADOS et al., 2014). Esse dado chama a atenção, pois hipertensão e dislipidemia são os principais fatores de risco para doença cardiovascular, atualmente uma das principais causas de morbimortalidade em pacientes com AR (TURESSON, 2016). Uma meta-análise de 2012, que avaliou o risco de novos eventos cardiovasculares em pacientes com AR, mostrou um aumento de 48% no risco global de eventos cardiovasculares, sendo maior para infarto agudo do miocárdio do que para acidente vascular cerebral (AVINA-ZUBIETA et al., 2012).

Quase um quinto dos pacientes apresentavam fibromialgia concomitante, outro dado que deve ser levado em consideração, visto que a fibromialgia como comorbidade na AR, e em outras doenças reumáticas inflamatórias, compromete os índices compostos de avaliação de doença, tornando-os falsamente elevados, o que pode levar a um excesso de tratamento da AR. Um estudo brasileiro mostrou que as decisões terapêuticas na AR podem ser influenciadas pela presença concomitante de FM (MENDONÇA et al., 2017).

Os pacientes estavam em moderada atividade de doença, com poucas juntas dolorosas e edemaciadas, e um VHS pouco elevado em média. Destacamos o grau de dor moderado dos pacientes. Esses achados estão de acordo com outros estudos observacionais (DA ROCHA CASTELAR-PINHEIRO et al., 2018; QUINTANA-DUQUE et al., 2017).

Os pacientes apresentavam incapacidade moderada, em média, e pouco menos de um quinto apresentava incapacidade grave. Isso pode ser devido à longa duração da doença, atividade moderada da doença e grau moderado de dano radiográfico encontrado em nosso estudo.

A grande maioria dos pacientes apresentava algum grau de dano radiográfico em que a média dos escores de Sharp encontrada sugere um dano articular moderado. No entanto, não há uma definição precisa dentro do escore de Sharp van der Heijde de pontos de corte para dividir o grau de dano articular em leve, moderado ou grave. O grau de dano radiográfico encontrado está dentro do que já foi reportado na literatura, visto que a variabilidade é grande entre os estudos com valores reportados entre 5,38 e 61,5 (CARPENTER et al., 2016; DROSSAERS-BAKKER et al., 2002; SMOLEN et al., 2018a; TERAOKA et al., 2019; TOBÓN et al., 2013). Erosões costumam ocorrer nos primeiros dois anos de doença e são mais precoces nos pés, porém a redução do espaço articular costuma ter peso maior no escore final, principalmente, pelo acometimento dos punhos. Cerca de 30% dos pacientes não desenvolverão erosões ao longo do curso da doença. (PLANT, M.J.; JONES, P.W.; SAKLATVALA, J.; OLLIER, W. E. R.; DAWES, 1998; WELSING et al., 2004). Em nossa amostra, as erosões foram mais frequentes nos pés, e a redução do espaço articular teve um peso maior no escore final. Esse dado é importante para salientar a importância da redução do espaço articular visto que geralmente se dá mais ênfase às erosões, já que são consideradas a marca do dano articular na AR e fazem parte dos critérios de classificação do ACR de 1987 (ARNETT FC,

EDWORTHY SM, BLOCH DA, MCSHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS, HEALEY LA, KAPLAN SR, LIANG MH, LUTHRA HS, 1988). Além disso, erosões são os achados mais comuns em dano radiográfico de pacientes com AR (SMOLEN et al., 2009). O fato de termos encontrado mais redução de espaço articular do que erosões em nossos pacientes é relevante também à luz de um estudo que sugeriu que a redução de espaço tem um impacto maior na incapacidade do que as erosões, mas isso ainda carece de confirmação por pesquisas adicionais (ALETAHA; FUNOVITS; SMOLEN, 2011; LILLEGRAVEN et al., 2012).

Quando se realiza avaliação longitudinal, passando para o conceito de progressão radiográfica, uma variação acima de 5 pontos é considerada a diferença mínima clinicamente importante (BRUYNESTEYN et al., 2002). Nesses casos, os pacientes que tem essa variação em um ano são classificados como progressores rápidos (VASTESAEGER et al., 2009).

Em relação ao perfil de tratamento, a grande maioria estava em uso de metotrexato e cerca de dois terços estava em uso de glicocorticoide. Isso mostra que a droga de primeira linha é usada sempre que possível, porém muitos pacientes ainda usam glicocorticoides, medicação que deve ser suspensa assim que possível. O significativo número de pacientes que utilizava glicocorticoides pode ser consequência da possível perda da janela de oportunidade com a demora no início do tratamento da AR (SMOLEN et al., 2018b). Além disso, a maioria dos pacientes estava em moderada atividade de doença, necessitando, portanto, de tratamento mais intensivo. Entretanto, esses dados estão de acordo com outros trabalhos (CASTELAR-PINHEIRO et al., 2017; LOUZADA-JUNIOR et al., 2007). Pouco menos da metade dos pacientes estava em terapia de combinação de DMCDs sintéticas, desses, a grande maioria era tratada com a combinação de metotrexate e leflunomida. Esse dado reforça uma particularidade do tratamento da AR em nosso país, visto que essa combinação não é frequente em outros locais como Estados Unidos e países da Europa pelo receio de acometimento hepático. No entanto, existem dados de segurança sobre essa combinação e é uma das opções de terapia combinada de DMCDs sintéticas pelas diretrizes brasileiras (BIRD et al., 2013; MARIA et al., 2018; MORATO; CASTRO; ZIMMERMANN, 2011; WIJESINGHE et al., 2017).

Pouco menos de 30% dos pacientes estava em uso de terapia biológica, sendo o Adalimumabe o biológico mais frequentemente utilizado. Esses dados

condizem com outros dados brasileiros (DA ROCHA CASTELAR-PINHEIRO et al., 2018; MATOS DA CUNHA et al., 2015).

Encontramos uma correlação positiva, moderada, entre o grau de dano radiográfico, medido pela média do SHS total, e tempo de doença. Apesar de os fatores preditores para progressão radiográfica serem multivariáveis, incluindo presença de auto anticorpos e provas de atividade inflamatória, nossos dados estão de acordo com o já reportado na literatura. Uma coorte norte-americana que acompanhou o grau de progressão radiográfica de pacientes com AR por 19 anos mostrou que existe uma associação praticamente linear entre tempo de doença e o grau de dano radiográfico (WOLFE; SHARP, 1998).

A relação entre presença de fator reumatoide e progressão radiográfica está bem estabelecida na literatura, sendo que pacientes com fator reumatoide positivo tendem a ter maior dano radiográfico do que pacientes fator reumatoide negativo. Dentre os pacientes com FR positivo, o título também apresenta relevância para o dano radiográfico em que quanto maior o título maior a progressão radiográfica (BUKHARI et al., 2002; CARPENTER et al., 2016; SCOTT, 2000). Portanto, o fato de não termos encontrado essa associação no presente estudo provavelmente se deu pelo pequeno número da amostra e a distribuição dos pacientes em grupos de acordo com o SHS. Vale notar, entretanto, que um estudo recente mostrou um impacto menor do FR como fator prognóstico em relação ao dano radiográfico tendo em vista os tratamentos modernos mais eficazes (CARPENTER et al., 2017).

A relação entre tabagismo e progressão radiográfica ainda é controversa. Estudos mostram que existe associação entre esses dois fatores, ou seja, pacientes fumantes ou ex-fumantes tem curso de doença mais grave, períodos de doença ativa maior, e maior dano radiográfico (RUIZ-ESQUIDE et al., 2011; RYDELL et al., 2018). Todavia, outros não encontraram tal relação, sugerindo que o tabagismo pudesse até mesmo ser protetor, diminuindo a velocidade do dano radiográfico (FINCKH et al., 2007; QUINTANA-DUQUE et al., 2017). No presente trabalho, não encontramos associação entre dano radiográfico e história de tabagismo.

Uma revisão sistemática de 2012 que avaliou a associação entre dano articular e limitação funcional mostrou que existe associação entre essas duas variáveis, principalmente ao longo do curso da doença. Maior dano radiográfico leva a uma maior incapacidade. O dano radiográfico acumulado poderia explicar uma variação de até 40% no HAQ (BOMBARDIER et al., 2012). No entanto, um estudo

sueco que acompanhou pacientes com AR por 20 anos mostrou que o dano radiográfico só explica 2% da variação do HAQ ao longo do tempo, sendo que a maior influencia no HAQ seria da atividade de doença (KAPETANOVIC et al., 2015). Não houve associação entre SHS total e HAQ no presente estudo, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo de estratificação de SHS.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo analisou pacientes com AR acompanhados em um serviço terciário e encontrou características demográficas e socioeconômicas semelhantes a dados brasileiros da literatura com população semelhante.

Predomínio de mulheres com média de idade de 57 anos, raça branca, não ativos economicamente e com média de 8 anos de estudo foi observado.

A média do DAS28 foi de 4, o que mostra que os pacientes se encontravam em moderada atividade de doença com média das duas leituras para cálculo do SHS de 21, demonstrando dano radiográfico moderado. Erosões foram mais frequentes nos pés e a redução do espaço articular teve maior peso no escore final. Oitenta e dois por cento dos pacientes tinham fator reumatoide positivo. O valor do HAQ médio foi de 1, o que caracteriza incapacidade moderada.

Houve correlação positiva moderada entre SHS total e tempo de doença, sendo que quanto maior o tempo de doença maior o dano radiográfico. No presente estudo, não encontramos associação entre dano radiográfico e títulos de fator reumatoide, histórico de tabagismo e HAQ.

6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Este é um dos primeiros trabalhos a trazer dados brasileiros a respeito de dano radiográfico de forma quantitativa medido pelo escore de Sharp van der Heijde². Foram apresentados dados transversais, mas acreditamos que futuros trabalhos longitudinais devem trazer maior conhecimento sobre dano radiográfico na

² Em 2018, a autora colaborou em um trabalho brasileiro que traz dados radiográficos em que há a aplicação do SHS, porém, até o presente momento, esse estudo se encontra somente na forma de abstract, apresentado no EULAR 2019 (DE SOUZA SILVA et al., 2019)

nossa população, dados ainda bastante escassos na literatura. O escore de Sharp van der Heijde é a forma atualmente mais utilizada em trabalhos científicos para avaliar dano e progressão radiográfica. Esperamos com este trabalho ajudar a difundir o método e elevar as futuras publicações brasileiras em AR ao nível internacional.

REFERÊNCIAS

ALETAHA, D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 9, p. 2569–2581, 2010.

ALETAHA, D.; FUNOVITS, J.; SMOLEN, J. S. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 5, p. 733–739, 2011.

ALETAHA, D.; SMOLEN, J. S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 13, p. 1360–1372, 2018.

ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, MCSHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS, HEALEY LA, KAPLAN SR, LIANG MH, LUTHRA HS, ET AL. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 31, n. 3, p. 315–24, 1988.

AVINA-ZUBIETA, J. A. et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis : a meta-analysis of observational studies. **Ann Rheum Dis**, p. 1524–1529, 2012.

BATHON, J. et al. Sustained disease remission and inhibition of radiographic progression in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis and poor prognostic factors treated with abatacept: 2-Year outcomes. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 11, p. 1949–1956, 2011.

BIRD, P. et al. The SMILE Study — Safety of Methotrexate in Combination with Leflunomide in Rheumatoid Arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 40, n. 3, p. 228 LP – 235, 1 mar. 2013.

BIRD, P. et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. **RMD Open**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2019.

BOINI, S.; GUILLEMIN, F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. **Ann Rheum Dis**, 2001.

BOMBARDIER, C. et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis : a systematic review. **Ann Rheum Dis**, p. 836–844, 2012.

BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. **Health Qual Life Outcomes**, v. 1, p. 20, 2003.

BRUYNESTEYN, K. et al. Determination of the minimal clinically important difference in rheumatoid arthritis joint damage of the sharp/van der Heijde and Larsen/Scott scoring methods by clinical experts and comparison with the smallest detectable difference. **Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 4, p. 913–920, 2002.

BUKHARI, M. et al. Rheumatoid Factor Is the Major Predictor of Increasing

Severity of Radiographic Erosions in Rheumatoid Arthritis Results From the Norfolk Arthritis Register Study , a Large Inception Cohort. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 4, p. 906–912, 2002.

BURGE, A. J. et al. Imaging of Inflammatory Arthritis in Adults Status and Perspectives on the Use of Radiographs, Ultrasound, and MRI. **Rheum Dis Clin N Am**, 2016.

BYKERK, V. P.; MASSAROTTI, E. M. The new ACR/EULAR remission criteria: Rationale for developing new criteria for remission. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 51, n. SUPPL. 6, p. 16–20, 2012.

CARPENTER, L. et al. Original article Have radiographic progression rates in early rheumatoid arthritis changed ? A systematic review and meta-analysis of long-term cohorts. **Rheumatology**, n. March, 2016.

CARPENTER, L. et al. Reductions in Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis Over Twenty-Five Years: Changing Contribution From Rheumatoid Factor in Two Multicenter UK Inception Cohorts. **Arthritis Care and Research**, v. 69, n. 12, p. 1809–1817, 2017.

CASTELAR-PINHEIRO, G. R. et al. Artrite Reumatoide No Brasil - Estudo Real - Uma Coorte Prospectiva Nacionalmente Representativa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. S 1, p. S379, 2017.

COLEBATCH, A. N. et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, 2013.

CORBACHO, M. I.; DAPUETO, J. J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 31–43, 2010.

CROIA, C. et al. One year in review 2019: pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 37, n. 3, p. 347–357, 2019.

DA ROCHA CASTELAR-PINHEIRO, G. et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. **Advances in rheumatology (London, England)**, v. 58, n. 1, p. 9, 2018.

DE SOUZA SILVA, J. M. et al. AB0135 LEVELS OF MYOKINES AND RADIOGRAPHIC PROGRESSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 78, n. Suppl 2, p. 1527 LP – 1527, 1 jun. 2019.

DEANE, K. D. et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 1, p. 3–18, 2017.

DI GIUSEPPE, D. et al. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 16, n. 2, p. 1–7, 2014.

DOUGADOS, M. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 1, p. 62–68, 2014.

DROSSAERS-BAKKER, K. W. et al. Long-term outcome in rheumatoid arthritis: A simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability, and disease course at 12-year followup. **Arthritis & Rheumatism**, v. 47, n. 4, p. 383–390, 2002.

FERRAZ MB, OLIVEIRA LM, ARAUJO PM, ATRA E, T. P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. **Journal of Rheumatology**, v. 17, n. 6, p. 813–7, 1990.

FERREIRA, A. et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibody

and severe rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol.**, v. 46, n. 3, p. 165–173, 2006.

FINCKH, A. et al. Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 8, p. 1066–1071, 2007.

GOMIDES, A. P. M. et al. Causes of synthetic disease-modifying drug discontinuation in rheumatoid arthritis: Data from a large real-life cohort. **PLoS ONE**, v. 14, n. 3, p. 1–7, 2019.

GRIGOR, C. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. **Lancet**, v. 364, n. 9430, p. 263–269, 2004.

HAMAD, M. BEN et al. Anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in South Tunisian patients with rheumatoid arthritis: Association with disease activity and severity. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 28, n. 1, p. 21–26, 2014.

HANSEN, S. M. et al. Work ability in rheumatoid arthritis patients: A register study on the prospective risk of exclusion and probability of returning to work. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 56, n. 7, p. 1135–1143, 2017.

HEIJDE, D. VAN DER et al. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 38, p. 941–947, 1999.

HENRIQUE, L. M. et al. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. **Bras J Rheumatol**, v. 50, n. 3, p. 235–248, 2010.

HULSMANS, H. M. J. et al. The course of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 43, n. 9, p. 1927–1940, 2000.

JEONG, H. et al. Comorbidities of rheumatoid arthritis: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. **PLoS ONE**, p. 1–15, 2017.

JOO, Y. BIN et al. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, n. 38, p. 2423–2432, 2019.

JUHÁSZ, P. et al. Clinical and radiological dissociation of anti-TNF plus methotrexate treatment in early rheumatoid arthritis in routine care: Results from the ABRAB study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 15, n. 1, p. 251, 2014.

KAPETANOVIC, M. C. et al. Development of functional impairment and disability in rheumatoid arthritis patients followed for 20 years: relation to disease activity, joint damage, and comorbidity. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 67, n. 3, p. 340–348, 2015.

KD, D. Can Rheumatoid Arthritis Be Prevented? **Best Pract Res Clin Rheumatol.**, v. 27, n. 4, p. 467–485, 2014.

KNEVEL, R. et al. **Genetic predisposition of the severity of joint destruction in rheumatoid arthritis: a population-based study** **Annals of the Rheumatic Diseases**, 2012. Disponível em: <<http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2011-200627>>

LILLEGRAVEN, S. et al. What is the clinical relevance of erosions and joint space narrowing in RA? **Nature Reviews Rheumatology**, v. 8, n. 2, p. 117–120, 2012.

LOUZADA-JUNIOR, P. et al. Análise Descritiva das Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com Artrite Reumatóide no Estado de São

Paulo , Brasil Descriptive Analysis of the Demographical and Clinical Characteristics of the Patients with Rheumatoid Arthritis in the Stat. **Rev Bras Reumatol**, n. 16, p. 84–90, 2007.

MACHOLD, K. P. et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. **Rheumatology**, v. 46, n. 2, p. 342–349, 2006.

MACHOLD, K. P. et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 46, n. 2, p. 342–9, 2007.

MANFREDSDOTTIR, V. F. et al. The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 45, n. 6, p. 734–740, 2006.

MARGARET SHIH, MD, PHD, JENNIFER M. HOOTMAN, PHD, ATC, JUDY KRUGER, PHD, CHARLES G. HELMICK, M. National Health Interview Survey , 2002. **Am J Prev Med**, v. 30, n. 5, 2006.

MARIA, L. et al. Baseline HAQ and SF-36 questionnaire scores cannot predict clinical remission , radiographic progression or the need for biological therapy in a three-year prospective study of a Brazilian early rheumatoid arthritis cohort. **Rheumatology International**, v. 32, p. 3937–3943, 2012.

MARIA, L. et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. **Advances in rheumatology (London, England)**, p. 1–17, 2018.

MATOS DA CUNHA, B. et al. Coorte Sarar: atividade de doença, capacidade funcional e dano radiológico em pacientes com artrite reumatoide submetidos à artroplastia total de quadril e joelho. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, p. 420–426, 2015.

MENDONÇA, R. et al. Original article Rheumatoid arthritis seems to have DMARD treatment decision influenced by fibromyalgia. **Rev Bras Reumatol**, v. 7, n. 5, p. 403–411, 2017.

MODENA V, BIANCHI G, R. D. Cost-effectiveness of biologic treatment for rheumatoid arthritis in clinical practice: an achievable target? **Autoimmun Rev**, p. 835–8, 2013.

MORATO, E. F.; CASTRO, G. R. DE; ZIMMERMANN, A. F. Com Artrite Reumatoide Usando Terapia Combinada De Leflunomida E Metotrexato. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 2, p. 141–144, 2011.

MOTA, L. M. H. et al. Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol.**, v. 53, n. 2, p. 141–157, 2013.

MOTA LÍCIA MARIA HENRIQUE DA, C. B. A. B. C. V. P. I. A. R.-F. L. S. B. M. B. F. M. V. C. S. N. A. DA L.-J. P. G. R. D. N. L. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, p. 158–183, 2013.

NISSEN, M. J. et al. The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 62, n. 5, p. 1265–1272, maio 2010.

NYHÄLL-WÄHLIN, B.-M. et al. The presence of rheumatoid nodules at early rheumatoid arthritis diagnosis is a sign of extra-articular disease and predicts radiographic progression of joint destruction over 5 years. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 40, n. 2, p. 81–87, 2011.

ØDEGÅRD, S. et al. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: A ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. **Arthritis and Rheumatism**, v. 54, n. 1, p. 68–75, 2006.

PINCUS, T.; GIBSON, K. A.; CASTREJÓN, I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. **Bulletin of the Hospital for Joint Disease (2013)**, v. 71 Suppl 1, n. Suppl 1, p. S9–19, 2013.

PINTO, M. DE A.; SPESSIRITS, É. S.; CALDAS, C. A. M. Perda de produtividade no trabalho relacionada ao lúpus eritematoso sistêmico e à artrite reumatoide TT - Loss of productivity at work related to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, v. 15, n. 3, p. 161–165, 2017.

PLANT, M.J.; JONES, P.W.; SAKLATVALA, J.; OLLIER, W. E. R.; DAWES, P. Patterns of Radiological Progression in Early Rheumatoid Arthritis: Results of an 8 Year Prospective Study. **Journal of Rheumatology**, v. 25, n. 3, p. 417–426, 1998.

PREVOO, M. L. L. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. **Arthritis & Rheumatism**, v. 38, n. 1, p. 44–48, 1995.

QUINTANA-DUQUE, M. A. et al. The impact of smoking on disease activity, disability, and radiographic damage in rheumatoid arthritis: is cigarette protective? **Rheumatology International**, v. 37, n. 12, p. 2065–2070, 2017.

RADNER, H. et al. 2017 EULAR recommendations for a core data set to support observational research and clinical care in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 77, n. 4, p. 476–479, 2018.

RAVINDRAN, V.; RACHAPALLI, S. **An overview of commonly used radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis clinical trials** *Clinical Rheumatology*, 2011.

RUIZ-ESQUIDE, V. et al. Effects of smoking on disease activity and radiographic progression in early rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v. 38, n. 12, p. 2536–2539, 2011.

RYDELL, E. et al. Smoking, body mass index, disease activity, and the risk of rapid radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 20, n. 1, p. 1–11, 2018.

SCOTT, D. L. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 39, p. 24–29, 2000.

SILMAN, A. J.; NEWMAN, J.; MACGREGOR, A. J. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: Results from a nationwide study of disease-discordant twins. **Arthritis and Rheumatism**, v. 39, n. 5, p. 732–735, 1996.

SMOLEN, J. S. et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 10, p. 1535 LP – 1540, 1 out. 2009.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 6, p. 960–977, 2017.

SMOLEN, J. S. et al. Predictors of disease activity and structural progression after treatment with adalimumab plus methotrexate or continued methotrexate monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis and suboptimal response to methotrexate. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 77, n. 11, p. 1566–1572, 2018a.

SMOLEN, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. **Nature Publishing Group**, v. 4, 2018b.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 388, 2016.

STEMMLER, F. et al. Biomechanical properties of bone are impaired in

patients with ACPA-positive rheumatoid arthritis and associated with the occurrence of fractures. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 77, n. 7, p. 973–980, 2018.

SUGIYAMA, D. et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 1, p. 70–81, 2010.

TAYLOR, P. C. et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 7, p. 652–662, 2017.

TERAO, C. et al. HHS Public Access. **Arthritis Rheumatol**, v. 67, n. 12, p. 3113–3123, 2019.

THABET, M. M. et al. The prognostic value of baseline erosions in undifferentiated arthritis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 11, n. 5, p. 1–9, 2009.

TOBÓN, G. et al. First-year radiographic progression as a predictor of further progression in early arthritis: Results of a large national French cohort. **Arthritis Care and Research**, v. 65, n. 12, p. 1907–1915, 2013.

TROUW, L. A.; MAHLER, M. **Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis** *Autoimmun Rev*, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22664776>>

TURESSON, C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. **Swiss medical weekly**, v. 146, n. April, p. w14290, 2016.

US FDA. Guidance for Industry: Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products for the Treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) [online]. Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm079874.htm>>. Acesso em: 15 nov. 2019.

VAN DER HEIJDE, D. How to read radiographs according to the Sharpvan der Heijde method. **Journal of Rheumatology**, n. 27, p. 261–3, 2000.

VAN DER HEIJDE, D. et al. How to report radiographic data in randomized clinical trials in rheumatoid arthritis: guidelines from a roundtable discussion. **Arthritis Rheum**, v. 47, n. 2, p. 215–218, 2002.

VAN DER HEIJDE, D.; BOERS, M.; LASSERE, M. **Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis** *Journal of Rheumatology*, 1999.

VASTESAEGER, N. et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, n. December 2008, p. 1114–1121, 2009.

VESPERINI, V. et al. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: Results from a French multicenter cohort. **Arthritis Care and Research**, v. 65, n. 12, p. 1899–1906, 2013.

VILLENEUVE, E.; MEDICINE, A. **To screen or not to screen: How to find and identify very early arthritis** *Best Prat Res Clin Rheumatol*, 2013.

WELSING, P. M. J. et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. **Arthritis Rheum**, v. 50, n. 7, p. 2082–2093, 2004.

WESTHOFF, G.; RAU, R.; ZINK, A. Rheumatoid arthritis patients who smoke have a higher need for DMARDs and feel worse, but they do not have more joint damage than non-smokers of the same serological group. **Rheumatology**, v. 47, n. 6, p. 849–854, 2008.

WIJESINGHE, H. et al. Leflunomide is equally efficacious and safe compared to low dose rituximab in refractory rheumatoid arthritis given in combination with methotrexate : results from a randomized double blind controlled clinical trial. **BMC**

Musculoskeletal Disorders, p. 1–10, 2017.

WOLFE, F.; SHARP, J. T. RADIOGRAPHIC OUTCOME OF RECENT-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS A 19-Year Study of Radiographic Progression. **Arthritis & Rheumatism**, v. 41, n. 9, p. 1571–1582, 1998.

APÊNDICE 1 – QUESTIONÁRIO

QUESTIONÁRIO

1. Dados demográficos

- a. Iniciais: _____ Registro Hc _____ () Feminino () Masculino
- b. Raça e cor: () Negra () Branca () Asiática () Indígena () Pardo
- c. Estado civil: () Solteiro(a) () Casado(a) () Morando junto () Separado(a) () Divorciado () Viúvo(a)
- d. Formação educacional: () Analfabeto () 1º grau incompleto () 1º grau completo () 2º grau incompleto () 2º grau completo () Superior incompleto () Superior completo () Pós graduação
- e. Anos completos de estudo: _____
- f. Situação no mercado de trabalho: () Trabalha com carteira assinada () Autônomo () Trabalha sem carteira e sem registro de autônomo () Do lar () Desempregado, buscando emprego nos últimos 3 meses () Desempregado () Auxílio doença / afastado pelo INSS () Aposentado
Há quanto tempo? _____ Devido à AR? () sim () não
- g. Mudou de função por causa da doença? () sim () não
- h. Recebe auxílio transporte? () sim () não Devido à AR? () sim () não
- i. Tem acesso à saúde suplementar? () sim () não
- j. Tem cuidador? () sim () não

2. Hábitos de Vida

- a. Etilismo: () não usuário () ex-usuário () usuário
- b. Tabagismo: () nunca utilizado () ex-usuário () usuário
Anos de tabagismo: _____ Maços/dia: _____
Anos-maço: _____
- c. Atividade física: () 3 ou mais vezes por semana () 1-2 vezes por semana () 1-2 vezes por mês () não se exercita regularmente () não pode se exercitar devido à incapacidade ou deficiência

3. Características da doença

- a. Início dos sintomas: _____
- b. Tempo de doença: _____
- c. Tempo do início dos sintomas ao diagnóstico: _____
- d. Tempo do início dos sintomas ao 1º DMCD: _____
- e. Especialidade médica de quem fez o diagnóstico: _____
- f. Ordem em que o reumatologista foi consultado: _____

4. Comorbidades: () HAS () Diabetes () Hipotireoidismo () Dislipidemia () Fibromialgia () Depressão () Outro transtorno psiquiátrico ()

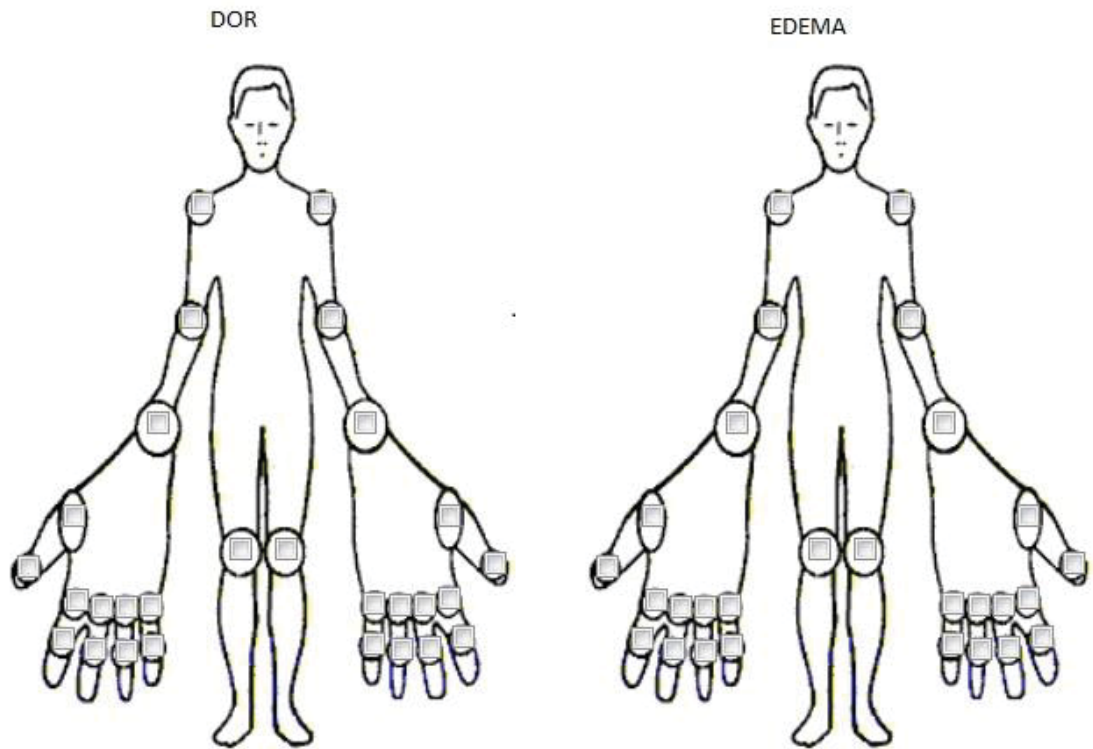
Outros: _____

5. Exames Laboratoriais: ____/____/____

- VHS: ____ PCR: ____
- Hemograma: _____
- Cr: ____ Ureia: ____
- TGO: ____ TGP: ____
- TSH: ____ T4livre: ____
- Glicemia de jejum: ____ HbA1C: ____
- Lipidograma:

- Parcial de urina: _____
- Outros: _____

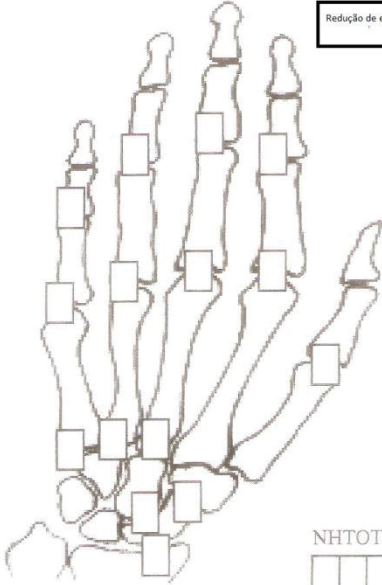
6. Avaliação física:



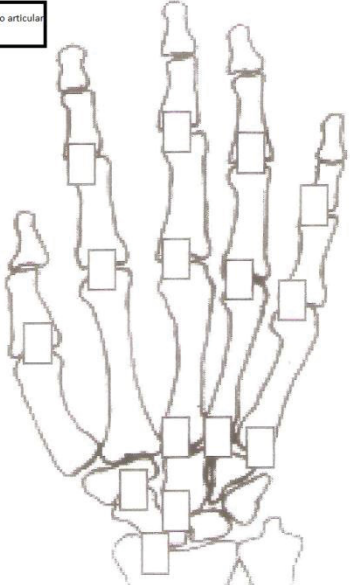
7. Avaliação radiográfica:

Escore de Sharp van der Heijde (SHS)

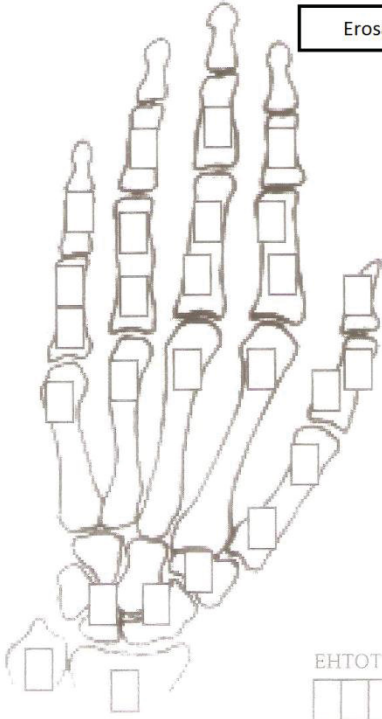
Redução de espaço articular



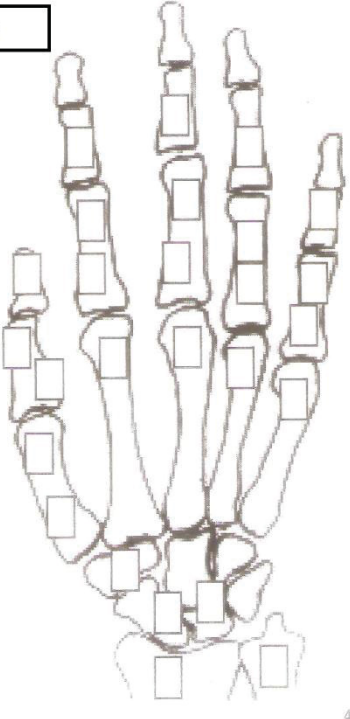
NHTOT



Erosão



EHTOT



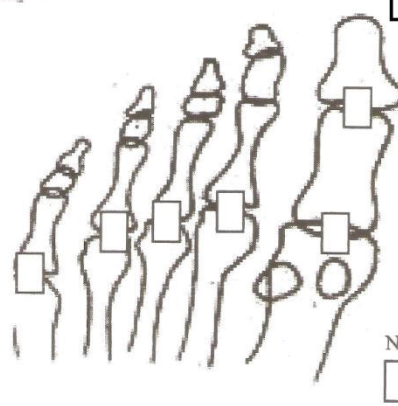
SHS total

4860036906


Escore de Sharp van der Heijde (SHS)

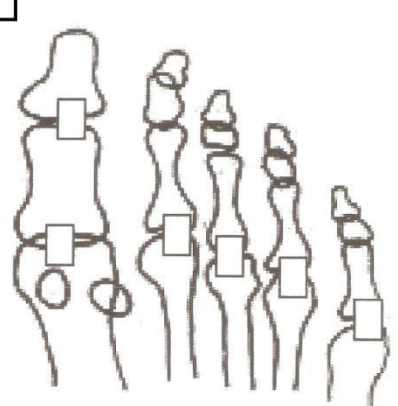
Ilum.]

Redução de espaço articular



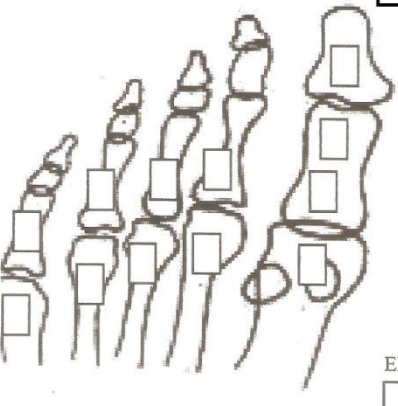
NFTOT






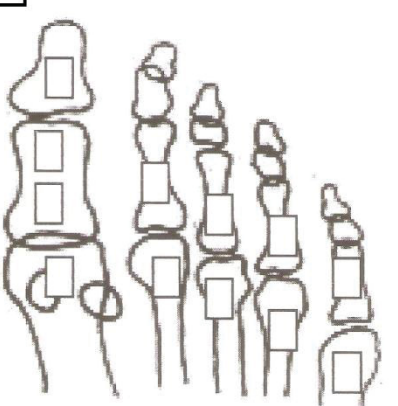
Ilum.]

Erosão



EFTOT





8. Avaliação de qualidade de vida e limitação funcional

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA SAÚDE Health Assessment Questionnaire	Sem NENHUMA dificuldade Without ANY Difficulty	Com ALGUMA dificuldade With SOME Difficulty	Com MUITA dificuldade With MUCH Difficulty	NÃO CONSEGUI fazê-lo UNABLE To Do
Assinale a resposta que <u>melhor descreve as suas capacidades usuais</u> DURANTE A SEMANA PASSADA: Please check the response which <u>best describes your usual abilities</u> OVER THE PAST WEEK:				
Você consegue: Are you able to:				
VESTIR-SE E ARRUMAR-SE Dressing & Grooming				
Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas? Dress yourself, including tying shoelaces and doing buttons?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lavar a cabeça e os cabelos? Shampoo your hair?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LEVANTAR-SE Arising				
Levantar-se de uma cadeira de encosto reto? Stand up from a straight chair?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deitar-se e levantar-se da cama? Get in and out of bed?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
COMER Eating				
Cortar um pedaço de carne? Cut your meat?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Levar à boca uma xícara ou um copo cheio? Lift a full cup or glass to your mouth?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abriu pela primeira vez uma caixinha de leite? Open a new milk carton?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ANDAR Walking				
Andar ao ar livre em terreno plano? Walk outdoors on flat ground?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Subir cinco degraus? Climb up five steps?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Assinale todos os ACESSÓRIOS ou APARELHOS usados normalmente para qualquer uma dessas atividades (vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, andar) Please check any AIDS or DEVICES that you usually use for any of the activities above:				
<input type="checkbox"/> Bengala Cane	<input type="checkbox"/> Muletas Crutches	<input type="checkbox"/> Acessórios especiais ou adaptados Built up or special utensils		
<input type="checkbox"/> Andador Walker	<input type="checkbox"/> Cadeira de rodas Wheelchair	<input type="checkbox"/> Cadeira especial ou adaptada Special or built up chair		
<input type="checkbox"/> Acessórios para ajudar a se vestir Devices used for dressing	<input type="checkbox"/> Outro (especifique) Other (specify)			

Copyright © 1980 James F. Fries, M.D. - Stanford, C.A., U.S.A. - All Rights Reserved

Assinale todas as categorias para as quais normalmente você **PRECISA DE AJUDA DE OUTRA PESSOA**:
Please check any categories for which you usually need **HELP FROM ANOTHER PERSON**:

☐ Vestir-se e arrumar-se
Dressing and Grooming

☐ Levantar-se
Arising

☐ Comer
Eating

☐ Andar
Walking

Assinale a resposta que melhor descreve as suas capacidades usuais DURANTE A SEMANA PASSADA:
Please check the response which best describes your usual abilities OVER THE PAST WEEK:

	Sem NENHUMA dificuldade Without ANY Difficulty	Com ALGUMA dificuldade With SOME Difficulty	Com MUITA dificuldade With MUCH Difficulty	NÃO CONSEGUE fazê-lo UNABLE To Do
Você consegue: Are you able to:				
HIGIENE PESSOAL				
Hygiene				
Lavar-se e enxugar-se? Wash and dry your body?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tomar banho de banheira? Take a tub bath?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sentar-se e levantar-se do vaso sanitário? Get on and off the toilet?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ALCANÇAR				
Reach				
Alcançar e trazer para baixo um objeto de 2,25 quilos a uma altura um pouco acima da sua cabeça? Reach and get down a 5 pound object (such as a bag of sugar) from just above your head?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Inclinar-se e apanhar roupa que está no chão? Bend down to pick up clothing from the floor?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SEGURAR				
Grip				
Abrir as portas de um carro? Open car doors?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abrir a tampa de vidros que já tenham sido abertos anteriormente? Open jars which have been previously opened?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abrir e fechar torneiras? Turn faucets on and off?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
OUTRAS ATIVIDADES				
Activities				
Sair para fazer as atividades (pagamentos, ir ao banco, etc.) e fazer compras? Run errands and shop?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Entrar e sair de um carro? Get in and out of a car?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fazer trabalho de casa como, por exemplo, passar o aspirador, varrer ou movimentos semelhantes? Do chores such as vacuuming or yardwork?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Assinale todos os ACESSÓRIOS ou APARELHOS usados normalmente para qualquer uma dessas atividades (higiene pessoal, alcançar objetos, segurar e abrir coisas, tarefas e atividades do dia-a-dia):
Please check any AIDS or DEVICES that you usually use for any of the activities on page 4:

<input type="checkbox"/> Assento elevado no vaso sanitário Raised toilet seat	<input type="checkbox"/> Barra de suporte na banheira Bathtub bar
<input type="checkbox"/> Assento na banheira Bathtub seat	<input type="checkbox"/> Acessórios alongados para alcançar objetos Long-handled appliances for reach
<input type="checkbox"/> Abridor de vidros (para vidros que já foram abertos) Jar opener (for jars previously opened)	<input type="checkbox"/> Acessórios alongados no banheiro Long-handled appliances in bathroom
<input type="checkbox"/> Outro (especifique): <input type="text"/>	

Assinale todas as categorias para as quais normalmente você PRECISA DE AJUDA DE OUTRA PESSOA:
Please check any categories for which you usually need HELP FROM ANOTHER PERSON:

<input type="checkbox"/> Higiene pessoal Hygiene	<input type="checkbox"/> Alcançar objetos Reach	<input type="checkbox"/> Segurar e abrir coisas Gripping and opening things	<input type="checkbox"/> Tarefas e atividades do dia-a-dia Errands and chores
---	--	--	--

Copyright © 1980 James F. Fries, M.D. - Stanford, C.A., U.S.A. - All Rights Reserved

APÊNDICE 2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS INTERVALOS DE SHS

Grupos	Valor de p
0 x (0,1 a 5)	0,415
0 x (5,1 a 25)	0,009
0 x (>25)	<0,001
(0,1 a 5) x (5,1 a 25)	<0,001
(0,1 a 5) x (>25)	<0,001
(5,1 a 25) x (>25)	0,037

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



14) TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Drs. Sérgio Kowalski, Sebastião Radominski e Deborah N. G. Dias, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando você, paciente do ambulatório de artrite reumatoide do Hospital de Clínicas da UFPR, a participar de um estudo intitulado "Perfil radiográfico de pacientes com artrite reumatoide acompanhados em um serviço terciário". Planejamos esta pesquisa, pois existem poucos dados brasileiros sobre esse assunto.

O objetivo desta pesquisa é analisar o perfil radiográfico dos pacientes com artrite reumatoide acompanhados em um hospital universitário.

Caso você participe da pesquisa, será necessário responder alguns questionários, permitir a revisão do seu prontuário e se submeter ao exame físico das articulações.

Para tanto você deverá dispor de aproximadamente 20 minutos extras durante a sua consulta de rotina no ambulatório de reumatologia do Hospital de Clínicas da UFPR.

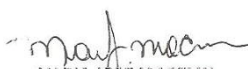
É possível que você experimente algum desconforto, principalmente relacionado ao exame físico, caso esteja com a doença em atividade.

Alguns riscos relacionados ao estudo podem ser: desconforto durante o exame clínico, espera adicional para o preenchimento de questionários.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: conhecer melhor o perfil radiográfico dos pacientes acompanhados em um hospital universitário. Com isso esperamos estabelecer rotinas de atendimento para minimizar o impacto do dano articular e por consequência a incapacidade física (limitação). No entanto, nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

A pesquisadora Dra. Deborah N. G. Dias pode ser contactada no SAM 6 das 08:00 às 12:00 às segundas-feiras ou pelo celular (41) 99604-9396 e os Drs. Sérgio Kowalski e Sebastião Radominski, responsáveis por este estudo podem ser contatados no ambulatório e/ou serviço de Reumatologia nas segundas-feiras das 08:00 às 12:00, para esclarecer eventuais dúvidas que ou você possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UFPR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.


MARIA JOSÉ MOCELIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 em Seres Humanos do HC/UFPR
 Matrícula 7462

Rubricas:
 Participante da Pesquisa e /ou responsável
 legal _____
 Pesquisador Responsável ou quem aplicou o
 TCLE _____



A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A sua recusa não implicará na interrupção de seu atendimento e/ou tratamento, que está assegurado.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas como: orientador, e co-orientador desse projeto. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos etc.) não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)
Local e data

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

(Nome e Assinatura do Pesquisador ou quem aplicou o TCLE)
Local e data

MARIA JOSÉ MOCELIN
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
em Serviços Humanos do HCUFPR
Matrícula 7462

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

ANEXO 2 - TREINAMENTO EM ESCORE DE SHARP

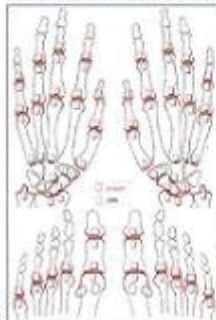
Certificate

Sharp-vanderHeijde Scoring Course

This is to certify that

Deborah Nery de Gouveia Dias
has successfully completed a 5 weeks course of Sharp-
vanderHeijde Scoring at the Department of
Rheumatology at the Leiden University Medical Center.

The Interobserver Correlation Coefficient was 0.956.



A handwritten signature in blue ink, which appears to be 'D. van der Heijde', is written over a large, light blue oval background.

Prof. dr. D. van der Heijde



Department of Rheumatology, LUMC